

**DIE TRANSKUTANE VON CO₂ AUF DIE
MIKROZIRKULATION DER HAUT BEI PATIENTEN
MIT PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT
MESSUNGEN MIT EINEM
LASER - DOPPLER - FLOWMETER.**

MICHAEL UHL

Disbui. München
1988



Aus der Klinik für physikalische Medizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Senn

Die transkutane Wirkung von CO_2 auf die Mikro-
zirkulation der Haut bei Patienten mit peripherer
arterieller Verschußkrankheit.

Messungen mit einem Laser-Doppler-Flowmeter.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Uhl

aus

Landsberg / Lech

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Dr. Dipl. Chem. H. Pratzel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Schnizer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Schöps Dr. Seichert
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.01.1988

INHALTSVERZEICHNIS

Die folgenden Angaben sind nur zur Orientierung und können ohne Gewähr sein.

1. Einleitung

Die folgenden Angaben sind nur zur Orientierung und können ohne Gewähr sein.

2. Beschreibung des Projekts

1. Zielsetzung des Projekts
2. Beschreibung des Projekts
3. Beschreibung des Projekts
4. Beschreibung des Projekts
5. Beschreibung des Projekts
6. Beschreibung des Projekts

3. Beschreibung des Projekts

4. Beschreibung des Projekts

1. Beschreibung des Projekts
2. Beschreibung des Projekts
3. Beschreibung des Projekts

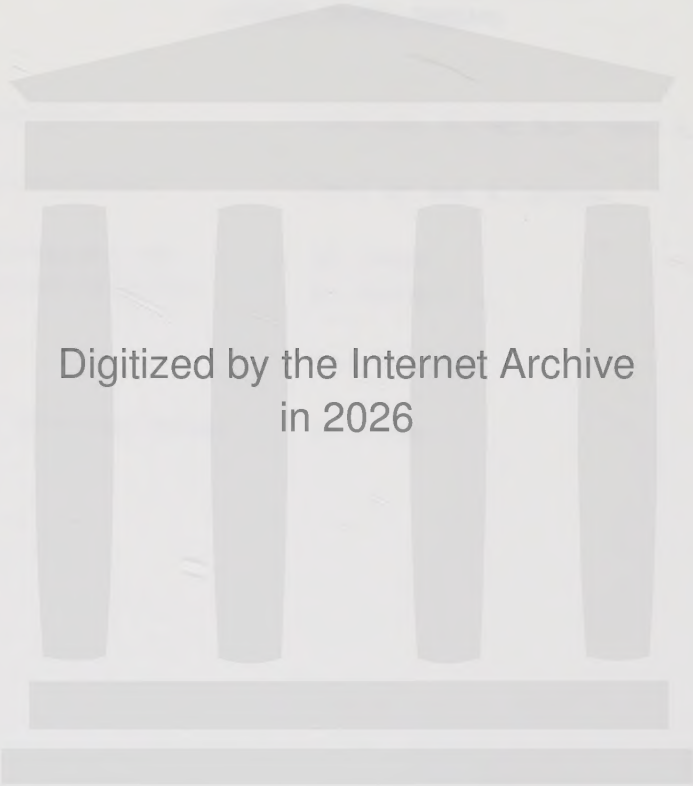
5. Beschreibung des Projekts

1. Beschreibung des Projekts

6. Beschreibung des Projekts

7. Beschreibung des Projekts

1. Beschreibung des Projekts
2. Beschreibung des Projekts
3. Beschreibung des Projekts



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554821_0055

Inhaltsverzeichnis

=====

<u>I. Einleitung</u>	Seite
1. Einführung in die periphere arterielle Verschußkrank- heit (pAVK)	3
2. Das Kohlensäurebad	4
3. Die Laser-Doppler Flußmessung	5
4. Die physiologische Mikrozirkulation	5
5. Pathologie und Pathophysiologie	7
6. Therapie	8
a) Konservative Maßnahmen	8
b) Operative Therapiemöglichkeiten	10
<u>II. Fragestellung</u>	13
<u>III. Methodik</u>	
1. Untersuchte Kollektive	
a) Gefäßkranke Patienten	14
b) Vergleichskollektive	19
2. Beschreibung des Laser-Doppler-Flowmeter (Periflux ^R)	19
3. Versuchsaufbau und Versuchsablauf	21
<u>IV. Auswertung und Statistik</u>	26
<u>V. Ergebnisse</u>	
1. Die Ruhedurchblutung vor und nach der Operation	27
2. Die Durchblutung bei kutaner CO ₂ -Gabe (DBC _{CO₂} , mV)	32
3. Die Steigung des Durchblutungsverlaufes	40

4. Latenzzeit (LZ, sec) und T 2/3 (sec)	43
a) Die Latenzzeit (sec)	44
b) T 2/3 (sec)	45
5. Frequenz (1/min) und Amplitude (mV) der Vasomotion	45
a) Qualitative Betrachtung	46
b) Ruhefrequenz (1/min) und Frequenz nach Reizung durch kutane CO ₂ -Applikation (Frequenz CO ₂ , 1/min)	52
c) Ruheamplitude (mV) und Amplitude CO ₂ (mV) nach CO ₂ -Gabe	53

VI. Diskussion

a) Zielsetzung	56
b) Betrachtung des kapillaren Gefäßbettes (Literatur)	56
c) Ruhedurchblutung der Haut (eigene Untersuchung)	57
d) Die Durchblutung nach CO ₂ -Applikation (DBC _{CO₂} , mV)	59
e) Frequenz und Amplitude der spontanen Rhythmik (Vasomotion)	63

VII. Zusammenfassung 68

VIII. Literatur 70-76

I. Einleitung

1. Einführung in die periphere arterielle Verschußkrankheit (pAVK)

Arterielle Durchblutungsstörungen haben innerhalb des Morbiditätsspektrums in den letzten Jahrzehnten, nicht zuletzt wegen des diagnostischen und therapeutischen Fortschritts, eine zunehmende Bedeutung erlangt. Noch heute werden wegen dieser Erkrankung jährlich ca. 20.000 Beinamputationen in der BRD durchgeführt (16).

Wie die epidemiologischen Studien (Framingham, Basel) (32) ergaben, ist die chronische periphere arterielle Verschußkrankheit nicht nur ein Leiden der älteren Bevölkerungsschicht. Bereits unter den 45 - 65 jährigen Männern sind 5 % (3) von der arteriellen Verschußkrankheit betroffen und innerhalb von 5 Jahren beträgt die Inzidenz an pAVK bei den 40-jährigen Männern rund 5 %, bei den 70-jährigen sogar 18 % (57). Das männliche Geschlecht ist rund 5 mal häufiger von diesem Krankheitsbild betroffen als das weibliche (16).

Die Diskussion über die Wertigkeit vaskulärer Risikofaktoren ist derzeit noch nicht abgeschlossen, aber es herrscht Einigkeit darüber, welche Prozesse potentiell pathologischen Einfluß auf die Gefäße und damit auf die Durchblutung nehmen.

Zu den Risikofaktoren 1. Ordnung rechnet man inhalierendes Zigarettenrauchen, Hypertonie und Hypercholesterinämie. Sie können jeder für sich allein zur Gefäßerkrankung führen. Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperurikämie, Bewegungsmangel und Streß sind Risikofaktoren 2. Ordnung, die erst in Kombination untereinander oder mit den v.g. Faktoren zu pathologischen Wandveränderung führen (23).

2. Das Kohlensäurebad

Wann das systematische Baden in Mineralquellen zu Heilzwecken in unseren Breiten einsetzte, läßt sich nicht genau erfassen, jedoch werden bereits im 14. Jahrhundert Badereisen erwähnt (38).

Die heute geübte Balneotherapie bestimmter Herz- und Kreislauf-erkrankung und des Bewegungsapparates wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts erstmals angewandt und seither weiterentwickelt.

Das Phänomen der Hautrötung und der Wärmeempfindung im Kohlensäurebad wird schon von den ersten Autoren, die über diese Behandlungsmethode berichten, erwähnt (6/43).

Das Erythem ist die Folge einer Gefäßreaktion und bleibt auf die benetzten Hautpartien begrenzt. Am Übergang zur nicht gebadeten Haut findet sich ein wahrscheinlich durch nervale Stimuli ausgelöster ischämischer Grenzsaum (26).

Von KRAMER (34), KRAMER und SARRE (35) sowie HAEUSSLER (22) wurden erstmals transcutane Resorptionswerte von $30 \text{ mlCO}_2/\text{min}$ und Körperoberfläche in einem von Hediger 1928 entwickelten Versuch (25) experimentell nachgewiesen.

Dieser auch heute anerkannte Wert ist von der Körperoberfläche, von der jeweiligen Hautdurchblutung und der Körperregion sowie von individuellen Faktoren abhängig.

HENTSCHEL konnte anhand seiner vitalmikroskopischen Befunde eine mit dem Kohlensäurebad einhergehende Steigerung der kapillaren Blutstromgeschwindigkeit nachweisen (26).

Über den genauen vaskulären Wirkungsmechanismus von CO_2 gibt es derzeit lediglich auf experimentellen Detailergebnissen basierende Hypothesen.

Den Untersuchungen von HENTSCHEL zufolge (26) dürften Substanzen wie Histamin und Acetylcholin keine primäre Rolle

für die CO_2 -Wirkung spielen. Ergebnisse über andere vasoaktive Transmitterstoffe liegen derzeit nicht vor.

3. Die Laser-Doppler Flußmessung

Die Laser-Doppler Flußmessung ist ein relativ junges Verfahren, das speziell zur Erfassung von Veränderungen in der Blutflußgeschwindigkeit, besonders für Untersuchungen an der Haut, Verwendung findet (1/39/40).

Mit diesem Gerät ist eine Objektivierung und quantifizierende Erfassung mikrovaskulärer Vorgänge und deren Beeinflussbarkeit möglich.

Insbesondere die Vasomotion, d.h. die spontane rhythmische Änderung arteriöler Gefäßdurchmesser, die zu synchronen Fluktuationen der kapillaren Durchströmung führen, können mit dieser neuen Methode erfaßt werden.

4. Die physiologische Mikrozirkulation

Ein Bild des Gefäßnetzes der Haut zeigt Abb. 1 (11).

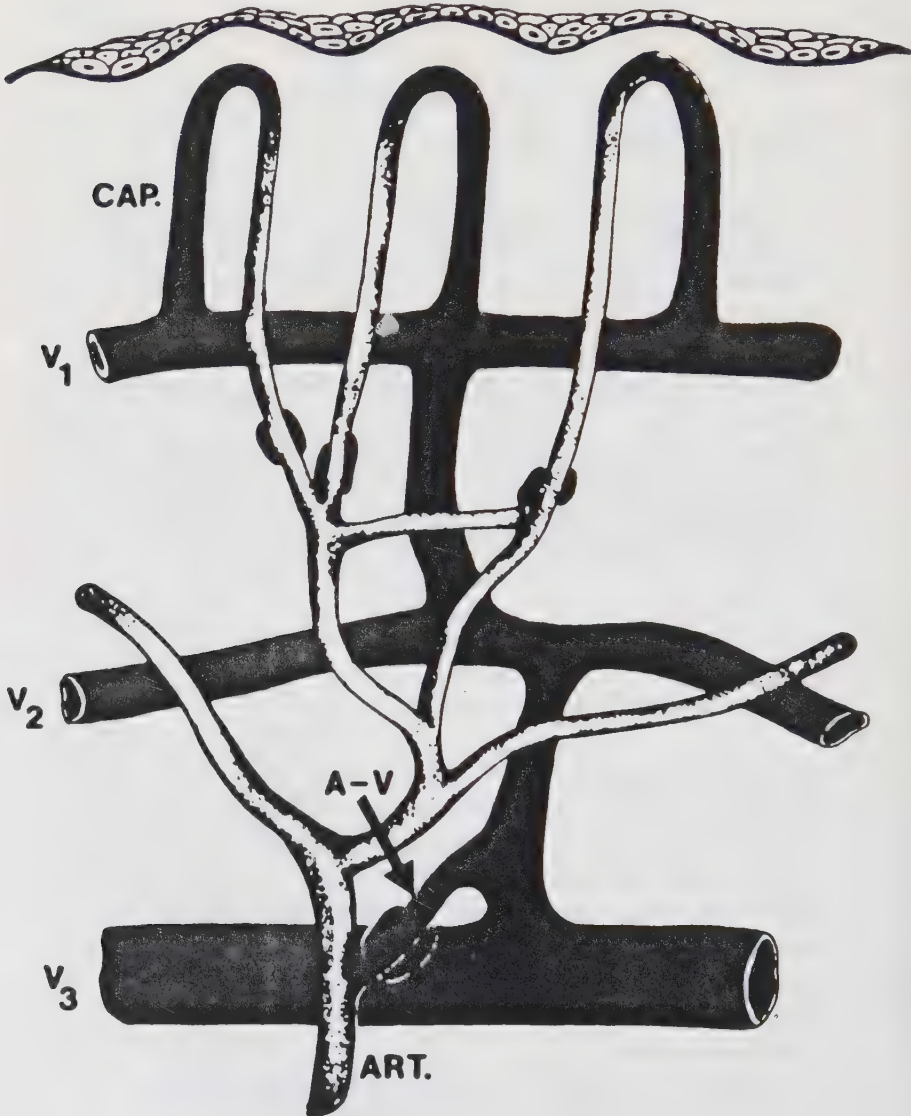
An der Oberfläche der Haut des Fußrückens und des distalen Beines finden sich etwa 20 - 40 Kapillarschlingen pro mm^2 . Dabei liegen in der Epidermis, im Stratum corneum des verhornenden Plattenepithels mit einer durchschnittlichen Dicke von 40 - 50 μm (Ausnahme Fingerkuppe: 200 - 400 μm) keine Gefäßkonvolute (57).

Unterhalb der Epidermis ist ein profuses kapilläres System, welches von den Papillen des Koriums bis zu den subpapillären Venenplexus reicht (7).

Eine kapillare Schlinge hat eine Länge von ca. 0,2 - 0,4 mm und versorgt eine Fläche von ca. 0,04 - 0,07 mm^2 der Haut. Das durchschnittliche Lumen dieser Kapillaren variiert zwischen 7 und 20 μm , abhängig vom Grad der Gefäßwandspannung.



Abb. 1 Das kapillare Gefäßnetz der Haut (11)



V_{1,2,3}, drei verschiedene Ebenen der venösen Plexus

Art.: kleine Arterie

A-V: art.-ven. Shunt

cap.: nutritive Kapillaren

Arteriolen mit einem Durchmesser von 50 μm , die von den in der Dermis liegenden größeren Arterien abgehen, speisen dieses Gefäßnetz. Der venöse Abfluß erfolgt über zahlreiche Venolen, deren Radius bei 20 - 30 μm liegt, die tieferen Venen der Dermis zuströmen (15/45/52).

Der Blutfluß, der spontanen periodischen Schwankungen unterliegt, beträgt in diesen Kapillaren etwa 0,5 mm/sec (13).

Es besteht hierbei ein direkter Zusammenhang zwischen Schlingendurchmesser und mikrozirkulatorischer Flußgeschwindigkeit (36).

Arterio-venöse Anastomosen sind an der Haut des Fußrückens und an der distalen Wade relativ selten (15), so daß darauf nicht mehr eingegangen werden muß.

Das mikrovaskuläre System ist für die Kreislaufforschung von beträchtlichem Interesse, da es als Verbindungsglied zwischen Kardio-vaskulärem System und den parenchymalen Zellen fungiert. Es ist von zentraler Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Homöostase und des inneren Milieus.

Die Stabilität des Blutdruckes und die gleichzeitige Blutverteilung an die Organe und Zellen, die Blut augenblicklich benötigen, basieren auf dem Funktionieren dieses Gefäßnetzes.

Normalerweise kann das mikrovaskuläre System diese beiden zentralen Aufgaben erfüllen, jedoch kommt es unter krankhaften Voraussetzungen zu einem Mißverhältnis von lokalen und systemischen Bedürfnissen, die letztendlich zu einer insuffizienten Mikrozirkulation führen können (60).

5. Pathologie und Pathophysiologie

Die physiologische Alterung der Arterienstruktur besteht im wesentlichen in einem Elastizitätsverlust der Arterienwand (Phyosklerose) (24).

Da der Durchmesser der einzelnen Kapillaren meist kleiner als die korpuskulären Blutbestandteile ist, stellen Viskosität, Hämatokrit, Druckgefälle, Länge von Kollateralen, die entscheidenden hämodynamischen Komponenten dar (16/50).

Die typischen Lokalisationen obliterativer Gefäßverengungen sind die Ostien von Gefäßabgängen, Innenkrümmungen der Arterien, Bifurkationen und extravasal bedingte Einengungen (z.B. Adduktorenkanal). Die Stenosierungen führen zu einer Abnahme der Durchblutung im großen Gefäßsystem. Darüberhinaus kommt es auch im kapillaren Endstromgebiet zu einer quantitativen und infolge veränderter Fließeigenschaften und Fließbedingungen auch zu einer qualitativen Mangelversorgung.

Der pathologische Prozeß der Arterio- bzw. Arteriolsklerose besteht zum einen in der Entwicklung von Plaques infolge primärer Gefäßwandveränderungen (Intimaödem, Einlagerung von Substanzen wie Cholesterinkristalle, Nekrosen), zum anderen in der Adhäsion korpuskulärer Teile des strömenden Blutes an die Gefäßintima (Thrombozyten, Fibrinfäden, Erythrozyten), langsamer Inkorporation und Stenosierung des Gefäßlumens (10).

6. Therapie

Grundsätzlich bestehen zwei verschiedene therapeutische Ansätze:

a) Konservative Maßnahmen

Führende Gefäßchirurgen (4) sind der Meinung, bei etwa 80 % aller organischen Durchblutungsstörungen sei ein operativer Eingriff nicht, oder noch nicht indiziert.

Schlechter Allgemeinzustand, koronare oder cerebrale Komplikationsgefahren und andere Kontraindikationen bedingen oftmals eine Inoperabilität. Die konservative Therapie nimmt bei diesem Patientengut die entscheidende Rolle in der ärztlichen Versorgung ein.

Das Hauptaugenmerk der nicht operativen Therapie ist gerichtet auf einen Großteil der Patienten im Stadium II nach FONTAINE. Nur in besonderen Situationen werden Patienten der höheren Stadien ausschließlich konservativ behandelt. Die Palette konservativer Therapiemöglichkeiten ist breit gefächert:

- Im Rahmen der Physiotherapie ist ein intensives Gehtraining für das Stadium II von größter Bedeutung (16).
Nach heutigen Erkenntnissen beruht die Wirkung auf Ökonomisierung der Mikrozirkulation, auf besserer Sauerstoffausnutzung und auf einem ökonomischeren Bewegungsmuster (2/9).
Dazu gehören auch Adaptationen auf zellulärer Ebene (O_2 -Aufnahme der Mitochondrien, gesteigerte Enzymaktivitäten) (19).
- Weitere Möglichkeiten bietet die medikamentöse Behandlung.

Hier sollen hämorheologisch wirksame Substanzen zu einer Verbesserung der Viskosität und Fluidität führen, z.B. mittels Fibrinogenhemmern. Aber auch die Senkung des Hämatokrits durch isovolämische Hämodilution (Plasmaexpander) stellt eine alternative Behandlungsmethode dar.

Nicht mehr zum engeren Kreis der Therapeutika sollten, wegen der Möglichkeit eines Steal-effects, die vasodilatierenden Pharmaka gezählt werden (1/9/19/16).

b) Operative Therapiemöglichkeiten

Als absolute Indikation zur Operation gelten die Stadien III und IV, jedoch wird zunehmend auch im Stadium II b, hier besonders bei aorto-iliakalen Verschlüssen operiert (28).

Der Operateur unterscheidet 3 Lokalisationstypen:

- Beckentyp (Aorto-Iliaka Abschnitt)
- Oberschenkeltyp (Femoralis-Poplitea Abschnitt)
- Unterschenkeltyp (Poplitea-Cruraler Abschnitt)

Aorto-Iliakaler Abschnitt:

Infrarenaler Aortenverschluß, Aortenbifurkationsstenosen werden am effektivsten durch Implantation einer Dacron-Bifurkationsprothese (Y-Prothese) versorgt. Hierbei liegt die Letalität mit 6 % (4) relativ hoch und ist Ausdruck eines nicht zu vernachlässigenden Operationsrisikos.

Kurzstreckige oder einseitige Iliakaverschlüsse werden bevorzugt desobliteriert, evtl. mit Patch, bei langstreckigen einseitigen Iliakaverschlüssen kommt noch ein Bypass in Frage. Bei den zuletzt genannten Methoden liegt die Letalität unter 4 % (24).

Seltener wird ein femoro-femoraler oder ein axillo-femoraler Bypass angelegt. BECKER gibt an, daß nach 5 - 10 Jahren noch 80 % der Bypässe frei durchgängig sind (4). Wegen der guten Ergebnisse in diesem Bereich wird hier die Indikation zur Operation bereits im Stadium II b gestellt.

Femoralis-Poplitealer Abschnitt:

Am häufigsten in dieser Etage betroffen ist die A. femoralis superficialis im Adduktorenkanal. Die A. profunda femoris ist hierbei als wichtigstes Kollateralgefäß für die Erhaltung der unteren Extremität von Bedeutung. Eine verbesserte Profundadurchströmung wird mittels Desobliteration und erweiterter Streifenplastik (Profundaplastik) erreicht. Die Letalität liegt dabei unter 2 % (19), die Langzeitergebnisse sind nach 5 - 10 Jahren bei 80 % der so behandelten Patienten noch gut, so daß die Indikation zu diesem Eingriff bereits im Stadium II b gegeben ist.

Im Stadium III und IV ist die alleinige Profundaplastik nicht mehr ausreichend, ein Bypass zur A. fem. superficialis unter Verwendung einer autologen V. saphena muß zusätzlich angelegt werden.

Die Letalität erreicht 3 %, nach 5 Jahren sind noch 80 %, nach 10 Jahren noch 70 % frei durchgängig (19).

Die Desobliteration und femoro-popliteale Dacron-Prothesen sind Methoden, die wegen der schlechten Langzeitergebnisse (40 - 50 % nach 5 - 10 Jahren wieder stenosiert) verlassen wurden, aber auch xenogene Plantate (Kalbscarotiden), gegossene Teflonröhren oder präparierte humane Nabelschnurvenen führen nicht zu so guten Ergebnissen, wie der autologe Venenbypass. Aber gerade wegen der schlechteren Früh- und Langzeitergebnisse in diesem Abschnitt stellen die konservativen Maßnahmen eine wichtige, auf Dauer gesehen, wahrscheinlich bessere Alternative dar (2/19/24).

Unterschenkelarterien:

Besonders betroffen von isolierten Stenosen der poplitea-cruralen Region sind Diabetiker und jugendliche Patienten mit Thrombangiitis obliterans.

Hierbei gilt die Sympathektomie als Verfahren der Wahl, ist aber im Stadium IV nicht mehr erfolgreich (19). Die Letalität dieses Eingriffes liegt unter 2 % (24), jedoch müssen nach 5 Jahren Patienten im Stadium II zu 7,5 %, im Stadium III zu 20 % und im Stadium IV zu über 50 % amputiert werden (4). Aber gerade die hierbei erreichte Verbesserung der Hautdurchblutung wirkt auf trophische Störungen positiv. Dies kann eine Verschiebung der Amputationsebene nach distal zur Folge haben.

Findet sich peripher der Stenose eine dilatierte, durchgängige Arterie, kann auch in dieser Höhe ein venöser Bypass angelegt werden.

In neuester Zeit gewinnt auch die Mikrogefäßchirurgie zunehmend an Bedeutung, doch muß auf Resultate dieses sehr jungen Verfahrens noch gewartet werden (4/21/24/47/58).

Welches Verfahren letztendlich angewandt wird, hängt von vielen Faktoren ab (Art- und Stenoselokalisierung, Auswirkung auf die periphere Durchblutung, Ischämiegrad, Alter des Patienten, Begleitkrankheiten).

II. Fragestellung:

=====

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung von kutan appliziertem CO₂ (wässrige Lösung) auf die Hautdurchblutung bei Patienten und gesunden Personen mittels eines Laser-Doppler-Flowmeter objektiviert werden.

Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach der Reaktion vor und nach gefäßrekonstruktiven Eingriffen sowie nach möglichen Einflüssen auf das mikrovaskuläre Phänomen der Vasomotion. Dem Vergleich dienen Messungen an gefäßgesunden Probanden.

III. Methodik

1. Untersuchte Kollektive

a) Gefäßkranke Patienten

Die Messungen wurden an 16 Patienten der gefäßchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern jeweils 1 - 2 Tage vor und 5 Tage nach der Operation vorgenommen.

Das Durchschnittsalter der 16 Patienten lag bei $64 \pm 2,2$ Jahren, wobei der jüngste Betroffene das 45-ste und der älteste das 74-ste Lebensjahr erreicht hatte. Die Geschlechtsverteilung zeigte ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten (14 Männer gegenüber 2 Frauen).

Das Schweregrad der Erkrankung war nach der üblichen Stadieneinteilung von FONTAINE bestimmt worden.

Stadium I: Beschwerdefrei; voll kompensierter Verschluß;
Röntgenologisch jedoch nachweisbare Gefäß-
verschlüsse;

Stadium II: Claudicatio intermittens; belastungsabhängiger
Schmerz; eingeschränkte Gehleistung; kein Ruhe-
schmerz;

II a): beschwerdefreie Gehstrecke über 100 m.

II b): Gehstrecke bis 100 m.

Hierbei liegt eine mehr oder minder ausgeprägte Minder-
perfusion der Extremitäten vor.

• Stadium III: Ruheschmerz; der Verschluß hat zu einer unge-
nügenden Versorgung unter Ruhebedingungen ge-
führt.

Stadium IV: Nekrose; infolge fehlender Kompensation kommt es zu umschriebenen Ischämien und Läsionen (besonders betroffen sind die Akren und Decubitus-gefährdete Stellen, wie z.B. die Ferse).

15 der 16 Patienten waren Raucher, wobei 14 angaben, seit über 20 Jahren täglich etwa eine Schachtel Zigaretten (ca. 20 Stück) zu rauchen und einer zugab, er hätte bis vor kurzem sogar 80 Zigaretten am Tag verbraucht.

Der Hypertonus steht in diesem Kollektiv an zweiter Stelle. Immerhin wiesen 10 Patienten einen Hypertonus (2 renal bedingt) auf, exzessive Blutdruckwerte kamen jedoch nicht vor. Ein Diabetes mellitus war bei 6 Patienten schon über einen Zeitraum von 2 - 10 Jahren bekannt. Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipidämie trat insgesamt 7 mal auf.

Tabelle 1 stellt die einzelnen Risikofaktoren und deren kombiniertes Auftreten dar.

Tab. 1 Risikofaktoren der 16 untersuchten Patienten

Rauchen	2
Rauchen + Hypertonus	3
Rauchen + Hypercholesterinämie	1
Rauchen + Hyperlipidämie	2
Rauchen + Hypertonus + Diabetes	3
Rauchen + Hypertonus + Hypercholesterinämie	1
Rauchen + Hypertonus + Diabetes + Hypercholesterinämie	3

Bei einem Patienten ließ sich eine monoklonale Gammopathie im Laufe des Klinikaufenthaltes als einziger Risikofaktor eruieren.

Die Stadieneinteilung nach FONTAINE erbrachte, daß 6 Beine dem Stadium II, 9 Beine dem Stadium III und 5 Beine dem Stadium IV zuzuweisen waren. Die Zahl "20 betroffene Beine" bei nur 16 Patienten ergibt sich aus der Tatsache, daß bei 4 Patienten wegen beidseitiger Beschwerden eine Aortengabel implantiert wurde und deshalb beide Beine der Kategorie "betroffen" zugeteilt wurden.

Die Beine, die keiner direkten Manipulation unterworfen wurden, insgesamt 12, zählen zur Kategorie "nicht betroffene Beine" und geben die Möglichkeit vergleichende Untersuchungen vorzunehmen.

Der Erkrankungsbeginn lag bei 2 Patienten schon mehr als 20 Jahre zurück, der Rest datierte den Beschwerdebeginn auf einen Zeitraum zwischen 1980 und 1984.

An Beschwerden wurde geäußert:

Eine Reduzierung der Gehstrecke auf

- 25 m oder weniger in 4 Fällen
- 25 - 50 m in 5 Fällen.

Von den verbleibenden 7 Patienten gaben lediglich 2 Befragte an, noch vor 2 Wochen beschwerdefrei ca. 1 km gegangen zu sein (hier handelt es sich auch angiographisch bewiesen um relativ frische Stenosierungen), die restlichen 5 Erkrankten gaben eine Gehstrecke von ca. 100 m oder knapp darunter an (die Gehstrecke wurde auf einen Laufbandergometer 3,6 km/h bei 11° Steigung ermittelt).

Unter Ruheschmerzen und nächtlichen Krämpfen litten 10 Patienten, davon 6 sogar schon seit mehr als 6 Monaten.

Parästhesien, d.h. Pelzigkeitsgefühl, Taubheit oder Dysästhesien, gaben zusätzlich 6 Patienten an.

Die Betroffenen des Stadium IV zeigten eine trockene Gangrän der Zehen (insgesamt 2 mal, 1 mal die 3. und 1 mal die 5. Zehe), 1 mal einen großen flächigen ulzerierenden Defekt am Vorfuß und 2 mal Nekrosen im Bereich der Ferse und um den Innenknöchel. Diese Störungen waren jedoch immer gut abgegrenzt, makroskopisch gesehen von einem entzündlichen Saum umgeben und zeigten keine Tendenz zur Ausbreitung.

Die Untersuchungen mittels Ultraschall Doppler führten zu nachstehenden Befunden an den betroffenen Beinen:

Pathologische Werte zeigten sich bei 14 Patienten;

Die Drucke für die A. dorsalis pedis lagen dabei zwischen 45 und 60 mmHg, für die A. tibialis posterior lagen sie durchwegs höher, in einem Bereich von 50 - 70 mmHg; bei 5 Patienten war die A. dorsalis pedis, bei 3 Patienten die A. tibialis posterior nicht palpabel.

Es werden nun die radiologisch diagnostizierten Gefäßveränderungen und das daraufhin angewandte operative Vorgehen dargestellt.

Bei 4 Patienten lag ein beidseitiger Verschuß der A. iliaca comm. in Verknüpfung mit einer Stenosierung der A. fem. sup. vor.

Hiervon war in 2 Fällen eine Beteiligung der A. renalis am stenosierenden Prozeß vorgelegen.

Die Therapie bestand in der Implantation einer Kunststoff-Bifurkationsprothese und zur Beseitigung der Nierenarterienstenose in einer Thrombektomie.

Eine Lumenverengung der A. iliaca und der A. fem. sup. fand sich insgesamt 4 mal, 2 mal war die A. profunda fem. mitbetroffen.

Hier ist das Anlegen eines langen Bypasses das adäquate Verfahren (3 mal venöses Implantat, 1 mal Dacron^R-Prothese).

In weiteren 3 Fällen waren neben der A. iliaca externa, die A. fem. profunda auch an der A. poplitea arteriosklerotische Veränderungen, die zur Lumeneinengung geführt haben, gefunden worden. Ein langer iliaca-cruraler Bypass unter Verwendung der homologen V. saphena sollte hier zu einer besseren Durchblutung führen.

Insgesamt 4 mal wurde wegen einer Stenosierung der A. poplitea ein femoro-cruraler Bypass angelegt (homologes V. saphena Implantat).

In einem einzigen Fall führte der gemeinsame Verschluß der A. poplitea und der A. tibialis posterior zu einem poplitea-cruralen Bypass.

Zur Thromboembolieprophylaxe wurde an allen Patienten eine low-dose Heparinisierung postoperativ vorgenommen.

Bis zum Zeitpunkt der Operation unterstanden die Patienten folgender Therapie:

- der Blutzuckerspiegel war bei allen Diabetikern mit oralen Antidiabetika auf Normalwerte eingestellt (kein insulinpflichtiger Diabetes);
- ebenso wurde die Hypercholesterinämie bei 3 Patienten mit oralen Medikamenten versorgt;
- durchblutungswirksame Medikamente (Trental^R, Asasantin^R, Rheomacrodex^R) bekamen 7 Patienten. Lediglich ein Patient war bis vor 1/4 Jahr vor der Operation marcumarisiert gewesen;

- weiterhin nahmen 3 Patienten regelmäßig wegen Angina-pectoris Beschwerden Nitropräparate ein und 5 Patienten bekamen herz- und kreislaufwirksame Therapeutika wie: Digitalispräparate, β -Blocker, Ca-Antagonisten.

b) Vergleichskollektive

Aus Vergleichsgründen wurden 2 Gruppen gesunder Probanden untersucht.

Das erste Kollektiv, bestehend aus 9 Personen, setzte sich aus 4 Männern und 5 Frauen zusammen; das Durchschnittsalter dieser Gruppe "jüngere Probanden" lag bei 25 ± 1 Jahren der jüngste war 20, der älteste 35 Jahre alt.

Die Kontrollgruppe "ältere Probanden" wurde von 7 männlichen und 5 weiblichen Versuchspersonen gebildet. Es ergab sich ein dem Patientengut adäquates Kollektiv, dessen Durchschnittsalter bei $58 \pm 2,9$ Jahren lag (der jüngste 44, der älteste 74 Jahre).

2. Beschreibung des Laser-Doppler-Flowmeter (Periflux^R)

Der Doppler-Effekt, d.h. in diesem Fall die Frequenzänderung von monochromatischem Laserlicht durch die sich im Gefäßsystem bewegendenden Blutzellen, liegt als physikalisches Grundprinzip der Laser-Doppler-Methode zugrunde. In die Haut eingestrahlt wird das monochromatische Licht eines Helium-Neon-Lasers einer Wellenlänge von 632,8 nm und einer Leistung von 2 mW (53). Frequenzänderung und Flußgeschwindigkeit stehen in definierter Beziehung zueinander.

Für Zu- und Rückleitung des Lichtes sorgt ein flexibles faseroptisches System. Nach Umsetzung der reflektierten Lichtanteile im Photomultiplier und spektralanalytischer Verarbeitung, entsteht ein Ausgangssignal (Volt), das als relatives Maß der Gewebsdurchblutung anzusehen ist.

Die Laser-Doppler Technik ist ein relativ empfindliches, nicht invasives Verfahren, das quantitative Messungen des Blutflusses erlaubt.

Ein weiterer Vorteil liegt im raschen Ansprechen (Refraktärzeit bis zur Registrierung eines Impulses ca. 0,2 sec (53)) auf eine veränderte Durchblutungssituation.

Dieses Gerät hat sich bereits zur Durchblutungsbestimmung bei zahlreichen klinischen und pharmakologischen Fragestellungen bewährt.

Die Methode hat sich in der Validierung mit anderen Techniken bestätigt (29).

Das Licht des He-Ne-Lasers dringt etwa 1 mm tief ins Gewebe ein (39) und erreicht damit neben dem papillaren Kapillarnetz der Haut auch oberflächliche subpapillare Gefäßstrecken.

In der Meßanordnung sitzt der Lichtleiter in einer an der Haut aufgeklebten, elektrisch geheizten (34° C) Plastikhalterung. Diese Halterung (Durchmesser 32 mm) dient gleichzeitig als Kammer zur Applikation von CO₂-Wasser. Das Lumen der Kammer hatte einen Durchmesser von ca. 8 mm und eine Höhe von ca. 2 mm, d.h. das Laserlicht muß ca. 100 mm³ der zugeführten Flüssigkeit durchdringen, bevor es auf einer Fläche von ca. 20 mm² in die Haut einstrahlt.

Das Laserlicht führt zu keiner meßbaren Erwärmung der Haut und beeinflusst somit ebensowenig wie der aufgeklebte Halter die kutane Mikrozyklulation (14/49).

3. Versuchsaufbau und Versuchsablauf

- Der Versuchsaufbau ist in der Abb. 2 dargestellt.
- Raumtemperatur: bei den gesunden jüngeren Personen lag die Raumtemperatur bei ca. $22 \pm 0,5^\circ \text{C}$;
beim gesunden älteren Kollektiv bei $24 \pm 0,5^\circ \text{C}$;
die Temperatur in den Krankenzimmern variierte zwischen 24 und 26°C .
- Lagerung

Vor Beginn der Untersuchung, die bei Patienten und Probanden im Liegen durchgeführt wurde, fand für ca. 10 Min. eine Ruhephase statt.

Bei den Patienten lagen die Beine etwa 10 cm unter Herzhöhe, um eine ausreichende Durchblutung zu gewährleisten.

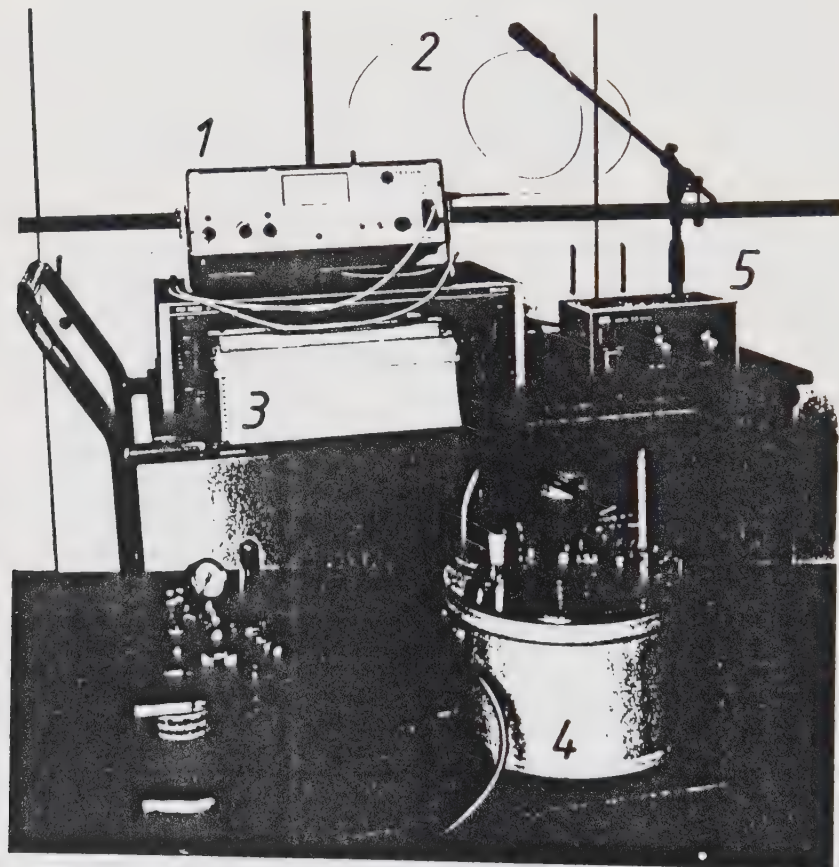
Die gesunden Personen waren so gelagert worden, daß sich die Beine in Herzhöhe befanden, wobei zusätzlich die Oberschenkel unterpolstert waren, um im Kniegelenk eine leichte Beugung zu erzielen.

- Meßpunkte

Die Messungen mit dem Laser-Doppler Flowmeter wurden an 4 Meßstellen je Bein vorgenommen:

- am lateralen Vorfuß
- unter dem medialen Malleolus
- über dem medialen Malleolus
- am distalen Drittel der Wade

Abb. 2 Versuchsaufbau für die Messungen mit dem Periflux,
Perimed Sweden



Erläuterungen zur Abb. 2

- 1 Laser-Doppler Flowmeter
- 2 Lasersonde
- 3 Schreiber (Papiervorschub 2 cm/min)
- 4 Thermostat mit den Flaschen für H_2O und H_2O/CO_2
- 5 Thermostatsteuergerät

An jedem Meßpunkt wurde je eine Messung mit destilliertem Wasser (Kontrolle) und mit CO_2 -gesättigtem Wasser vorgenommen. Beide in Flaschen gefüllte Flüssigkeiten sind in einem Umlauferhitzer auf 34°C erwärmt worden. Eine der beiden Flaschen wurde mit CO_2 mittels einer feinporigen Fritte durchperlt und so eine CO_2 -gesättigte Wasserlösung hergestellt.

- Meßvorgang

Nachdem der elektrisch geheizte Halter (34°C) an der Haut angebracht worden war, wurde zunächst ein Tropfen des temperierten H_2O eingefüllt, danach die Lasersonde eingeführt und die Ruhedurchblutung (RDB) ermittelt.

Auf dem angeschlossenen Linienschreiber wurde der Verlauf registriert, dessen Höhe (mV) über dem geeichten Nullpunkt ein Maß für die RDB ist. Im Anschluß daran wurde das $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$ Gemisch zugeführt.

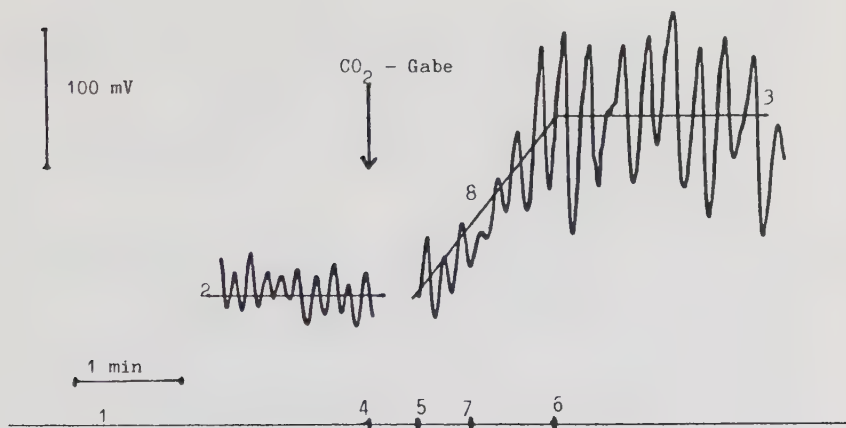
Es zeigte sich nach einer gewissen Latenzzeit (LZ in sec) ein Anstieg der Durchblutung, der nach einem bestimmten Zeitraum (t_{Max} in sec) ein Maximum (Durchblutung bei $\text{CO}_2=\text{DBC}\text{O}_2\text{mV}$) erreichte.

Weiterhin wurden bei diesen Messungen rhythmische Änderungen der Durchblutung bestimmter Frequenz (1/min) und Amplitude (mV) als Ausdruck der spontanen Vasomotion registriert.

Der gesamte Untersuchungsablauf dauerte ca. 1 Stunde.

Die Untersuchung aller 3 Kollektive geschah nach demselben oben beschriebenen Schema.

Abb. 3 Laser-Doppler Flowmeter Messung (Originalregistrierung)
Darstellung der untersuchten Parameter



- 1 geeichte Nulllinie; Papiervorschub 2 cm/min
- 2 Ruhedurchblutung (RDB) (mV), d.i. die Höhe über der Nulllinie, mitbestimmt werden zusätzlich die Frequenz (1/min) und die Amplitude (mV) der Vasomotion in Ruhe
- 3 maximale Durchblutung nach CO_2 -Gabe (DBC_{CO_2} , mV), d.i. Höhe über der Nulllinie; wiederum werden die Frequenz und die Amplitude, nun als Frequenz CO_2 (1/min) bzw. Amplitude CO_2 (mV) bestimmt
- 4 t_0 (sec), Zeitpunkt der CO_2 -Gabe
- 5 Latenzzeit (LZ) (sec), Zeit bis zum Beginn der Reaktion nach CO_2 -Gabe
- 6 t_{Max} (sec), Zeitintervall von der CO_2 -Gabe (t_0) bis zum Erreichen der DBC_{CO_2}
- 7 $t_{2/3}$ (sec), Zeit bis zum Erreichen von 2/3 des Durchblutungsmaximums
- 8 die Steigung (mV/sec), $\text{DBC}_{\text{CO}_2} - \text{RDB} / t_{\text{Max}}$.

IV. Auswertung und Statistik

=====

Die prae- und postoperativ gewonnenen Daten wurden als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Streuung ($\pm$ SEM) angegeben und im intraindividuellen Vergleich mit dem paarweisen T-Test auf Signifikanz geprüft: $p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{**}$; $p \leq 0.001^{***}$

Für den Mittelwertsvergleich der Ergebnisse zwischen den Kollektiven wurde der allgemeine T-Test herangezogen.

Eine Stadieneinteilung wurde aufgrund der geringen Fallzahl bei den Gefäßkranken unterlassen.

Da sich beim Vergleich der 4 Meßstellen (lateralen Vorfuß, unterhalb des medialen Malleolus, oberhalb des medialen Malleolus, distales Drittel der Wade) bei den beiden peripheren Meßstellen am Fuß und bei den beiden proximalen Meßstellen, über Innenknöchel und distale Wade, jeweils nahezu identische Werte ergaben, wird im folgenden nur noch in 2 Kategorien unterschieden, in "Fuß" und "Unterschenkel".

Die Durchblutungswerte konnten mit diesem Gerät nicht in der üblichen Einheit (ml/min/100 g Gewebe) registriert werden, sondern sie werden in der Einheit Millivolt (mV) angegeben.

V. E r g e b n i s s e

=====

1. Die Ruhedurchblutung vor und nach der Operation

Von Interesse ist der Vergleich der Meßwerte prae- und postoperativ an den beiden Meßbereichen Fuß und Unterschenkel.

Tab. 2 gibt die absoluten Werte der Ruhedurchblutung (RDB) (mV) am Fuß wieder. Vergl. prae/post
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

	betr. Bein	nicht betr.Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	20	11	9	12
praeOp.	142 $\pm$ 8,16	165,44 $\pm$ 15,6	195,16 $\pm$ 26,24	126 $\pm$ 15
postOp.	156,6 $\pm$ 15,52	120,92 $\pm$ 11,52		
Diff. %	14	18		
p i	> 0,1	$\leq$ 0,1		

Im intraindividuellen Vergleich prae- zu postoperativ im Meßbereich Fuß am betroffenen Bein ergibt sich eine nicht signifikant höhere Durchblutung um 13,52 % nach dem Eingriff gegenüber dem Vorwert.

Am nicht betroffenen Bein kommt es postoperativ am Fuß mit deutlicher Tendenz ($p_i \leq 0,1$) zu einer Abnahme der Durchblutung um 18,16 % im Vergleich zu der Ruhedurchblutung vor der Operation.

Vergleicht man die Ruhedurchblutung der älteren Personen mit den betroffenen Beinen der Patienten vor der Operation, so findet man bei den Gesunden einen um 37,44 %, statistisch schwach signifikant ($p_i \leq 0,05$) höheren Blutfluß gegenüber den durchblutungsgestörten Füßen.

In der Tab. 3 wird der Parameter Ruhedurchblutung (RDB) (mV) für den Meßbereich Unterschenkel dargestellt.

Tab. 3 RDB (mV) am Unterschenkel, Vergl. prae/post
Mittelwert $\bar{x} \pm$ SEM

	betr. Bein	nicht betr.Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	20	11	9	12
praeOp.	107 $\pm$ 4,84	116,5 $\pm$ 27,64	144,8 $\pm$ 22,6	155,32 $\pm$ 17,6
postOp.	145 $\pm$ 15,52	101,32 $\pm$ 25,04		
% - Diff.	40	- 12		
p_i	0,03 *	$\geq 0,05$		

Man kann der Tabelle entnehmen, daß es postoperativ am Meßbereich Unterschenkel bei den betroffenen Beinen zu einer Mehrdurchblutung um 40,46 % mit schwacher Signifikanz kommt.

Am nicht betroffenen Unterschenkel kommt es postoperativ zu einer Durchblutungsabnahme um 11,64 % mit schwacher Signifikanz ($p_i \leq 0,05$) gegenüber der Ruhedurchblutung vor dem Eingriff.

Der Vergleich der Patienten praeoperativ mit den beiden gesunden Kollektiven ergibt eine um ca. 30 % schwach signifikant ($p_i \leq 0,05$) niedrigere Ruhedurchblutung der Gefäßgeschädigten im Meßbereich Unterschenkel.

Weiterhin wird die Ruhedurchblutung am Fuß mit der am Unterschenkel verglichen.

Hier zeigt sich postoperativ an den betroffenen Beinen ein hoch signifikanter ($p_i \leq 0,001$) Unterschied zugunsten des Fußes um 21,26 %.

Auch der nicht betroffene Fuß ist quantitativ um 23,87 % besser durchströmt als die Haut des Unterschenkels ($p_i \leq 0,01$ einfach signifikant).

Ein den Patienten ähnliches Bild weist auch das Kollektiv der älteren gesunden Probanden auf.

Die Ruhedurchblutung des Fußes ist hier um 25,87 %, statistisch nicht signifikant höher.

Anders die Ergebnisse beim gesunden jungen Vergleichskollektiv. Der Unterschenkel ist um 23,37 % (nicht signifikant) besser versorgt als der Fuß.

Postoperativ ist der Unterschied zwischen Fuß und Unterschenkel nicht mehr erkennbar.

Das nicht operierte Bein zeigt zu diesem Zeitpunkt zwischen Fuß und Unterschenkel ebenfalls eine tendenziell geringere Differenz, nur noch 13,03 % (nicht signifikant).

Die Befunde zur Ruhedurchblutung sind in den Abb. 4, 5 nochmals illustriert.

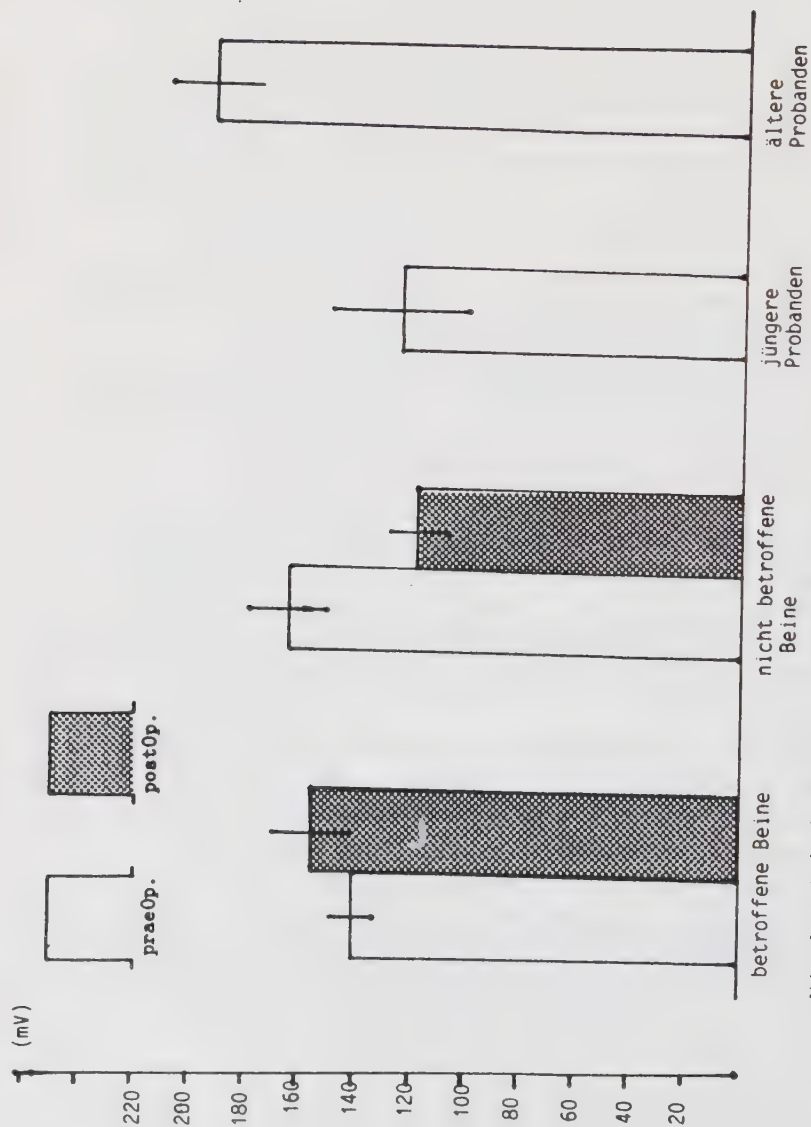


Abb. 4, RDB (mV), Ruhedurchblutung am Fuß

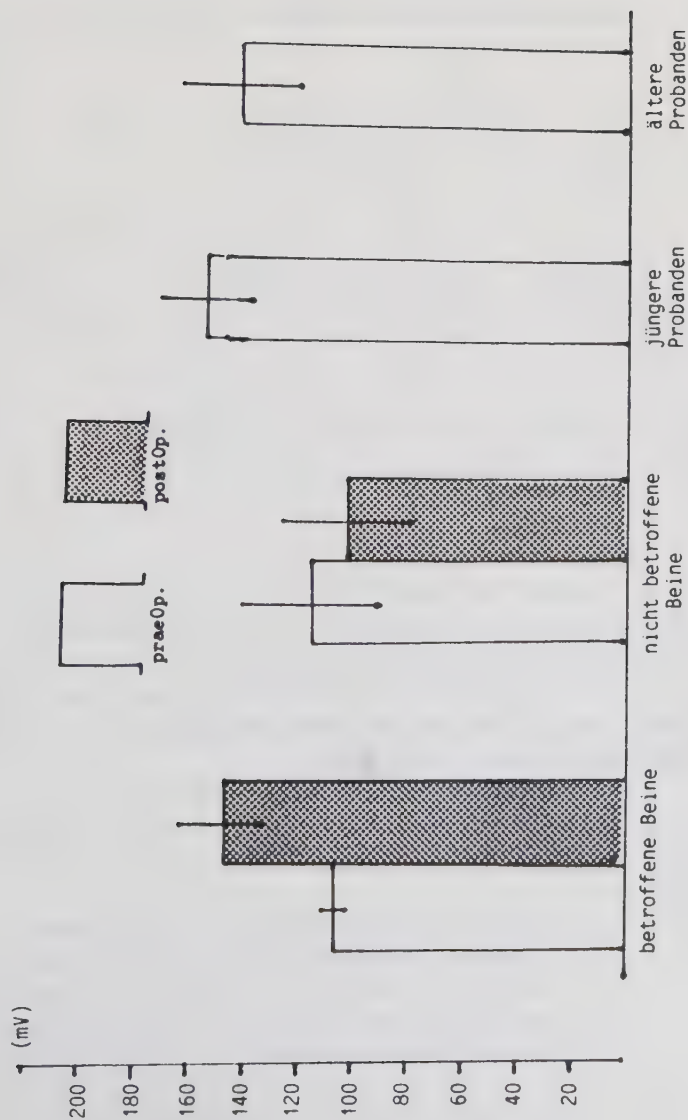


Abb. 5, RDB (mV), Ruhedurchblutung am Unterschenkel

2. Die Durchblutung bei kutaner CO₂-Gabe (DBC_{CO₂}, mV)

Die Tab. 4 gibt die Werte der maximalen Durchblutung wieder, die durch die CO₂-Gabe an der Haut erreicht werden, im Vergleich von prae- und postoperativ an Fuß und Unterschenkel.

Tab. 4 Durchblutungsmaximum nach CO₂-Gabe (DBC_{CO₂}, mV)
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Fuß	betr. Bein	nicht betr. Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	20	11	12	9
praeOp.	204,72 $\pm$ 13,2	214 $\pm$ 22,76	286,16 $\pm$ 37,16	244,24 $\pm$ 34,76
postOp.	236,92	170,16 $\pm$ 21,12		
Unterschenkel				
n	20	12	12	9
praeOp.	164,8 $\pm$ 8,8	168,68 $\pm$ 11,2	226,32 $\pm$ 29,52	351,76 $\pm$ 57,96
postOp.	217,32 $\pm$ 19,68	156,52 $\pm$ 10,6		

Zur besseren Beurteilung der CO₂ - sowie des Therapieeffektes wird zunächst die Differenz aus Durchblutungsmaximum nach CO₂-Gabe und der Ruhedurchblutung (DBC_{CO₂} - RDB, mV) gebildet und anhand der erhaltenen Werte werden die Vergleiche vorgenommen.

Tab. 5 DBCO₂-RDB (mV), Mittelwert $\bar{x} \pm$ SEM, Vergl. prae/post

Fuß	betr. Bein	nicht betr.Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	20	12	12	9
praeOp.	62,72 $\pm$ 8,92	44,5 $\pm$ 14,88	91 $\pm$ 12,6	118,24 $\pm$ 25,28
postOp.	80,32 $\pm$ 11,92	45,16 $\pm$ 11,36		
Diff. %	70			
P _i	> 0,1			
Unterschenkel				
praeOp.	58,16 $\pm$ 6,36	52,16 $\pm$ 8,6	81,52 $\pm$ 11,4	196 $\pm$ 51,2
postOp.	71,16 $\pm$ 9,24	55,16 $\pm$ 7,24		
Diff. %	64			
P _i	> 0,1			

Man findet am Fuß des betroffenen Beines postoperativ einen um 69,6 % (nicht signifikant) höheren Anstieg auf kutane CO₂-Gabe, als praeoperativ.

Am Unterschenkel kommt es postoperativ zu einer um 63,55 % (nicht signifikant) ausgeprägteren Reaktion auf den CO₂-Reiz.

Am nicht operierten Bein kommt es zu keiner nennenswerten Änderung der Reaktionsbereitschaft auf den exogenen Kohlen-säure-Reiz.

Nun soll ebenso wie bei der Ruhedurchblutung ein Vergleich der beiden Meßbereiche untereinander erfolgen. Der paarweise T-Test ergibt die der Tab. 6 zugrundeliegenden Daten, den prozentualen Unterschied zwischen der Unterschenkel- und Fußdurchblutung bezüglich des Parameters DBCO₂ - RDB (mV).

Tab. 6 (DBC₂ - RDB) Wade - (DBC₂ - RDB) Fuß in %
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

	betr. Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	20	12	9
praeOp.	44,88 $\pm$ 38,1	- 11,66 $\pm$ 22,01	39,8 $\pm$ 20,31
p _i	0,65	0,22	0,13
postOp.	65,29 $\pm$ 46,58		
p _i	0,58		

Sowohl prae- als auch postoperativ ist die Durchblutungssteigerung der betroffenen Beine am Unterschenkel ausgeprägter als am Fuß (praeop. Unterschenkel + 44,88 %, postop. + 65,29 %).

Ein entsprechendes Bild zeigt sich beim gesunden jüngeren Vergleichskollektiv.

Die Zunahme der Durchblutung auf den CO₂-Reiz ist am Unterschenkel um 39,8 % (nicht signifikant) größer.

Im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen, findet man bei den gesunden älteren Personen am Unterschenkel eine um 11,66 % (nicht signifikant) schwächere Reaktion auf die CO₂-Gabe.

Am Ende dieses Abschnittes steht nun noch der Vergleich der 3 unterschiedlichen Kollektive, Patienten, gesunde jüngere und gesunde ältere Probanden.

Bei dem gesunden älteren Vergleichskollektiv und bei den Patienten prae- und postoperativ an beiden Beinen wird am Fuß eine höhere maximale Durchblutung auf CO_2 -Gabe erreicht als am Unterschenkel.

Bei den jüngeren gesunden Probanden hingegen ist die Reaktion auf den hyperämisierenden Reiz der Kohlensäure am Unterschenkel deutlich ausgeprägter.

Der weitere Vergleich der Durchblutungssteigerung anhand des Parameters " $\text{DBC}\text{O}_2 - \text{RDB}$ " (mV) führt zu folgenden Ergebnissen:

Praeoperativ fällt die Reaktion am betroffenen Bein (Fuß) gegenüber den jüngeren Personen um 88,5 % ($p_1 \leq 0,05$, schwach signifikant), am nicht betroffenen Bein um 165,17 % ($p_1 \leq 0,1$, deutliche Tendenz) niedriger aus.

Am Unterschenkel sind Unterschiede zwischen den jüngeren Personen und Patienten noch eindeutiger; der Vergleich mit den betroffenen sowie den nicht betroffenen Beinen, zeigt bezügl. $\text{DBC}\text{O}_2 - \text{RDB}$ (mV) eine um mehr als das dreifache ausgeprägtere Reaktion auf die CO_2 -Gabe ($p_1 \leq 0,001$, hoch signifikant) bei den jüngeren Gesunden.

In allen verbleibenden Fällen finden sich keine signifikanten Unterschiede bezügl. des Parameters $\text{DBC}\text{O}_2 - \text{RDB}$ (mV) mehr, obwohl auch bei den älteren Probanden die Reaktion auf CO_2 ausgeprägter ist als bei den Patienten.

Die Abb. 6, 7 zeigen nochmals die Durchblutungsmaxima (mV), die Abb. 8, 9 stellen den Parameter $\text{DBC}\text{O}_2 - \text{RDB}$ (mV) optisch dar.

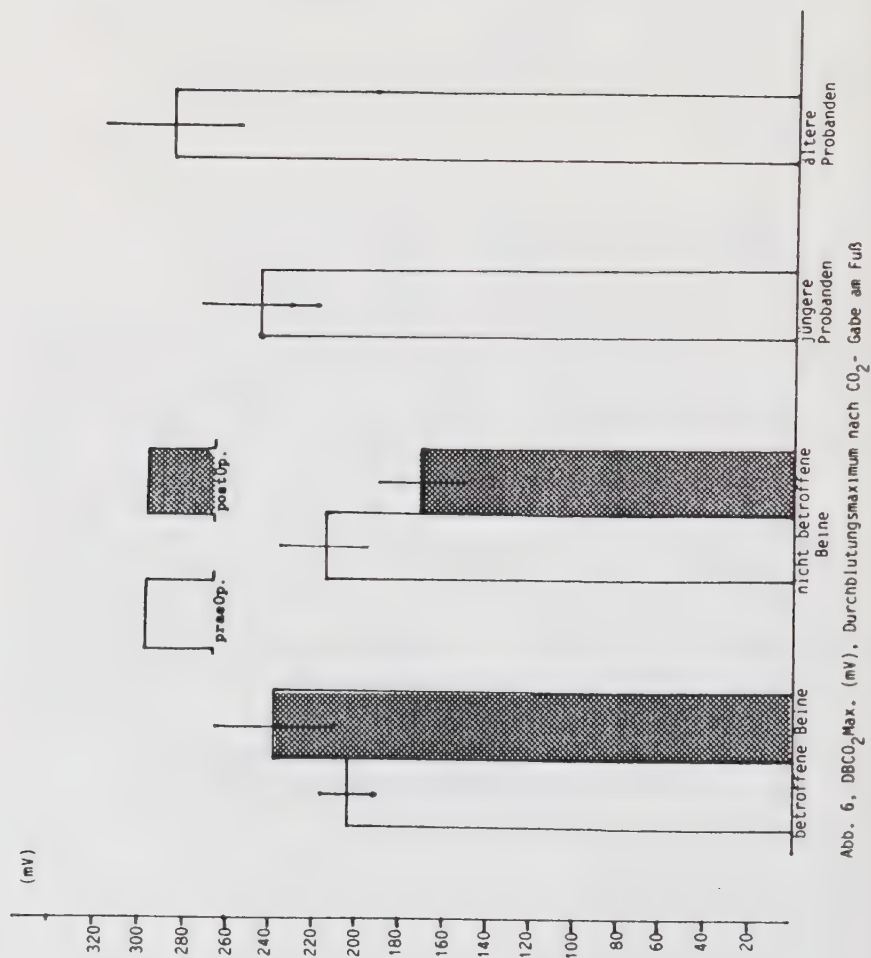


Abb. 6. DBC_{O2} Max. (mV). Durchblutungsmaximum nach CO₂-Gabe am Fuß

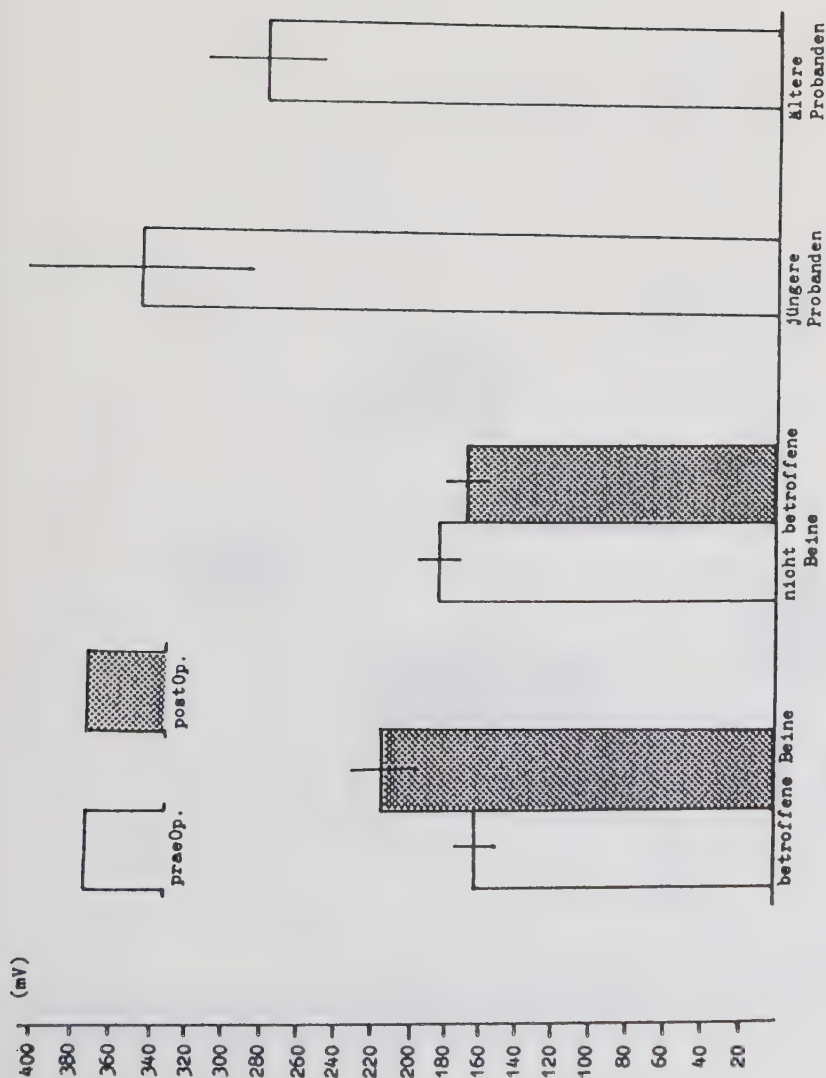


Abb. 7, $DBC\bar{O}_2$ Max. (mV), Durchblutungsmaximum nach CO_2 - Gabe am Unterschenkel

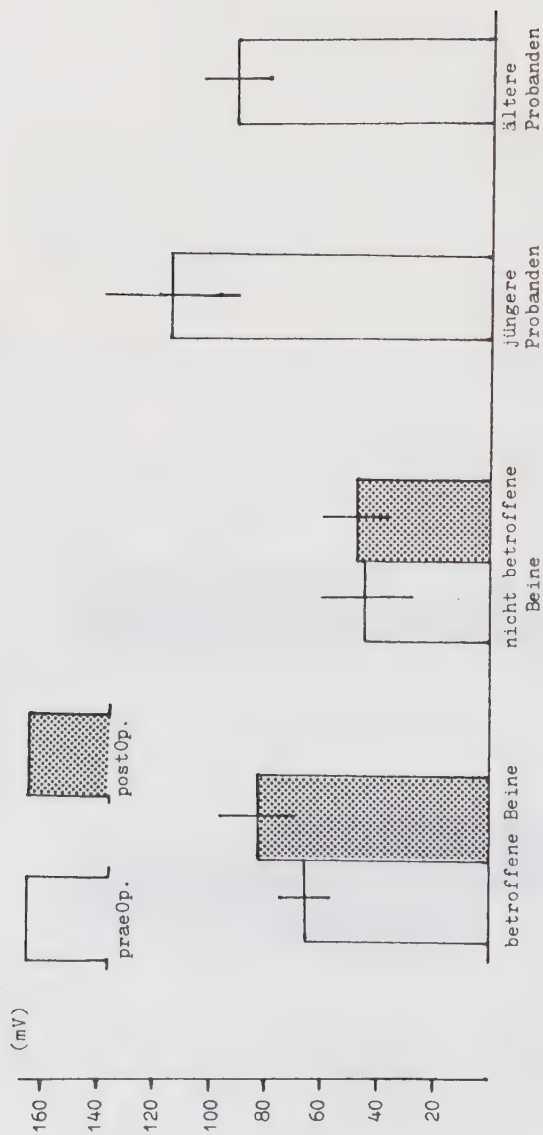


Abb. 8, Differenz: DBCO₂Max. - RDB (mV), Durchblutungszunahme nach CO₂ - Gabe am Fuß

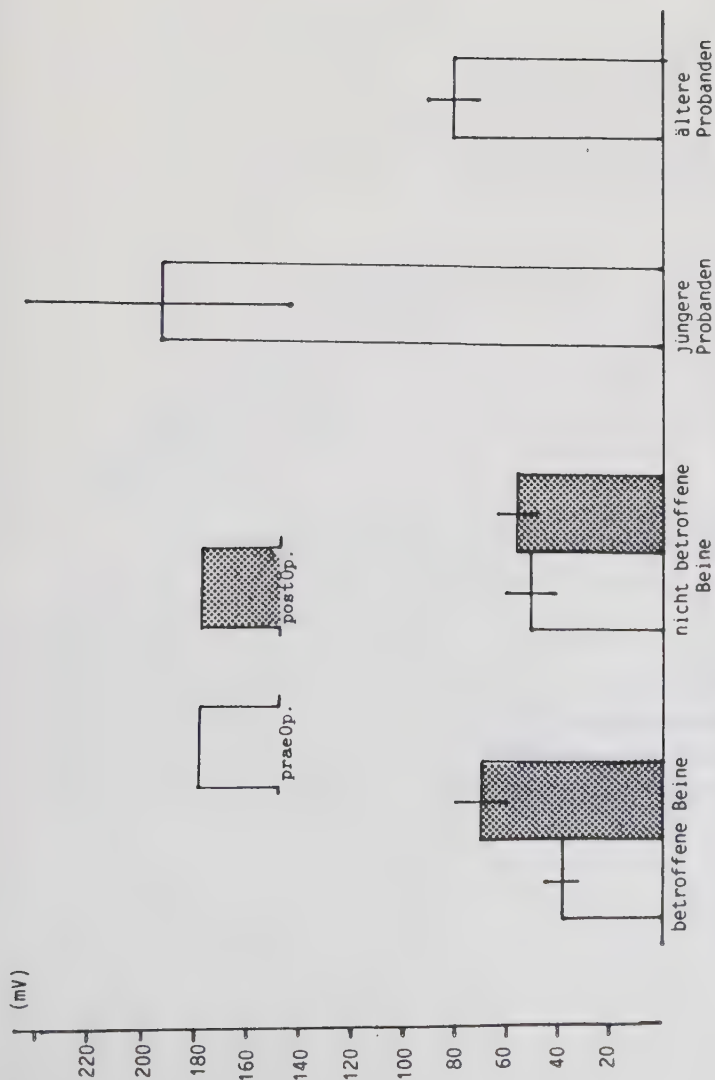


Abb. 9, Differenz: $\text{DBC}_2\text{Max.} - \text{RDB}$ (mV), Durchblutungszunahme nach CO_2 - Gabe am Unterschenkel

3. Die Steigung des Durchblutungsverlaufes

Die Steigung des Durchblutungsverlaufes ist definiert als der Quotient mit dem Zähler ($DBC_{CO_2} - RDB$) und dem Nenner t_{Max} .

Bei dieser Betrachtung wird, wie es dem Bild der Originalkurven entspricht, eine lineare Zunahme der Durchblutung auf kutane CO_2 -Reize zugrunde gelegt.

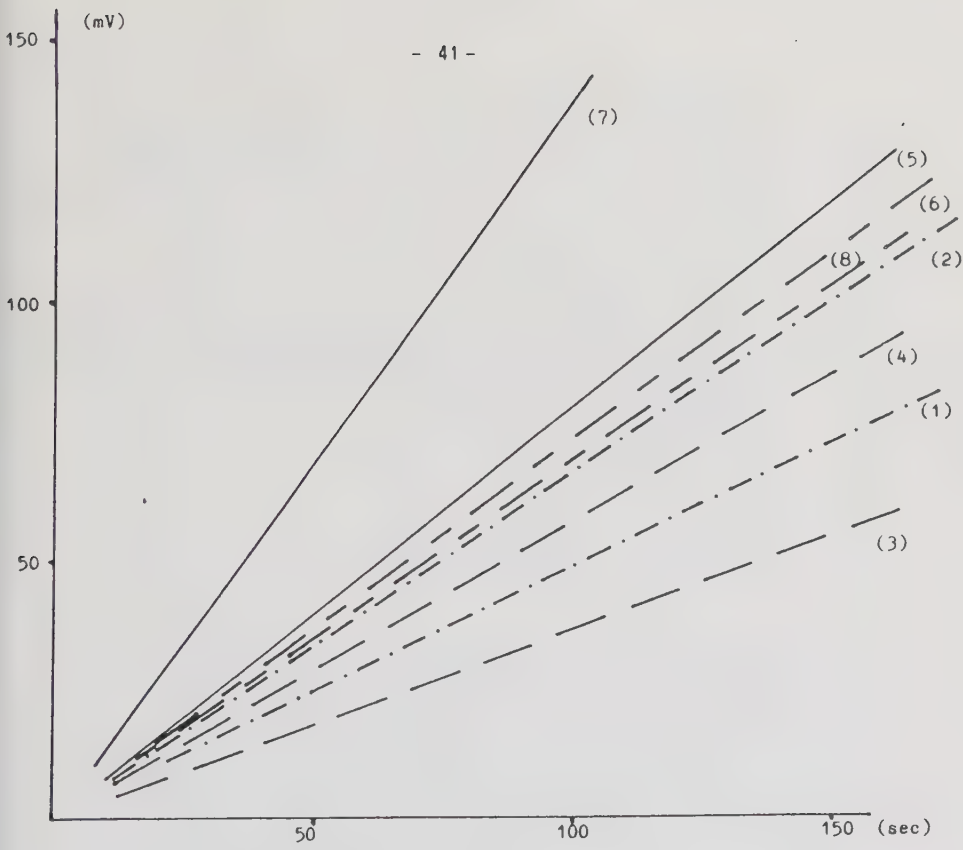
In die Definition der Steigung gehen zwei Parameter ein; der Zähler dieses Bruches ($DBC_{CO_2} - RDB$, mV) ist bereits im vorherigen Abschnitt besprochen worden. Der Nenner t_{Max} beinhaltet den zeitlichen Verlauf der Reaktion auf die CO_2 -Gabe.

Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Wertes für die Durchblutung bei CO_2 -Gabe (t_{Max} , sec) liegt bei den Patienten unabhängig von der Meßstelle, prae- und postoperativ bei Werten um ca. $145 \pm 12,9$ sec.

Bei den gesunden Kollektiven ist dieser Zeitraum mit $155 \pm 9,75$ sec etwas größer.

Jede Veränderung der Reaktion auf die CO_2 -Applikation, z.B. im prae-postoperativen Vergleich, drückt sich, bei gleichgebliebenem t_{Max} (sec) in einer Geschwindigkeitsänderung (Steigung) der stattfindenden Durchblutungszunahme aus.

Tab. 7 sowie Abb. 10 geben die Steigung prae- und postoperativ an Fuß und Unterschenkel sowie die der Vergleichskollektive wieder.



- (1) praeOp. Fuß betroffenes Bein
- (2) postOp. Fuß betroffenes Bein
- (3) praeOp. Unterschenkel betroffenes Bein
- (4) postOp. Unterschenkel betroffenes Bein
- (5) jüngere Probanden Fuß
- (6) ältere Probanden Fuß
- (7) jüngere Probanden Unterschenkel
- (8) ältere Probanden Unterschenkel

Abb. 10, Steigung der Durchblutungszunahme nach CO₂ - Gabe (mV/sec)

Tab. 7 Steigung ($\text{DBC}_{\text{O}_2} - \text{RDB}$): t_{Max} (mV/sec) Vergl. prae/post
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Fuß	betr. Bein	nicht betr. Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	20	12	12	9
praeOp.	49,88 $\pm$ 7,04	32,52 $\pm$ 9,76	74,76 $\pm$ 15,88	80,6 $\pm$ 15,72
postOp.	65,56 $\pm$ 39,6	35,16 $\pm$ 8,64		
Diff. %	13			
p_i	> 0,1			
Unterschenkel				
praeOp.	37 $\pm$ 4,04	33,8 $\pm$ 6,72	69,92 $\pm$ 20,04	140,19 $\pm$ 45,72
postOp.	60,16 $\pm$ 8,88	42,04 $\pm$ 9,44		
Diff. %	63			
p_i	$\leq 0,05^*$			

Im paarweisen T-Test beim prae-postoperativen Vergleich soll der therapeutische Effekt des operativen Eingriffes bezügl. der Reaktionsbereitschaft auf CO_2 -Gabe untersucht werden.

Am betroffenen Fuß zeigt sich eine absolute Zunahme der Steigung postoperativ um 12,68 $\pm$ 9,8 mV/sec (nicht signifikant), entsprechend einer prozentualen Zunahme von 25,42 %.

Am Unterschenkel ist dieser Befund noch ausgeprägter, es resultiert eine Zunahme der Steigung postoperativ um 62,95 % ($p_i \leq 0,05$, schwach signifikant).

Am nicht operierten Bein tritt eine nur sehr geringe Zunahme der Steigung auf, sie ist quasi gleichgeblieben.

Der Vergleich Fuß-Unterschenkel praeoperativ zeigt am betroffenen Bein eine bessere Reaktionsbereitschaft des Fußes gegenüber dem Unterschenkel (+ 12,68 mV/sec, nicht signifikant), während sich die Werte postoperativ angeglichen haben.

Am nicht betroffenen Bein sind die Steigungen im Bereich der Standardabweichungen prae- und postoperativ sowie in beiden Meßbereichen gleich.

Wie zuvor bei der Darstellung des Parameters der Durchblutungsänderung DBC_{CO_2} - RDB (mV) (vgl. Tab. 5) findet sich am Fuß eine bei jüngeren und älteren gesunden Personen nahezu gleiche Steigung, während am Unterschenkel die Steigung bei dem jüngeren Vergleichskollektiv um 50,32 % (nicht signifikant) deutlich höher ist als am Fuß, läßt sich bei den älteren Probanden kein Unterschied zwischen Fuß und Unterschenkel erkennen.

Praeoperativ ist die Steigung des betroffenen Fußes gegenüber den jüngeren Personen um ca. 60 % (nicht signifikant), gegenüber den älteren Personen um ca. 50 % (nicht signifikant) niedriger.

Am Unterschenkel des betroffenen Beines ist die Steigung praeoperativ gegenüber den jüngeren Probanden um über 100 % ($p_i \leq 0,01$, einfach signifikant), gegenüber dem älteren Vergleichskollektiv um ca. 90 % ($p_i \leq 0,05$, schwach signifikant) niedriger.

4. Latenzzeit (LZ, sec) und T 2/3 (sec)

Als Latenzzeit ist definiert die Zeitspanne von der Gabe des CO_2 - H_2O Gemisches bis zum Beginn der Steigung. T 2/3 stellt die Zeit dar, die benötigt wird, bis zum Erreichen von 2/3 des maximalen CO_2 -Effektes.

a) Die Latenzzeit (sec)

Tab. 8 zeigt die LZ aller 3 Kollektive an beiden Meßbereichen.

Tab. 8 LZ (sec), Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Fuß	betr. Bein	nicht betr. Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	19 ¹⁾ / 20 ²⁾	11 ¹⁾ / 12 ²⁾	12	9
praeOp.	57,08 $\pm$ 5,29	58,68 $\pm$ 19,9	63,29 $\pm$ 8,08	53,22 $\pm$ 9,68
postOp.	57,35 $\pm$ 5,5	57,95 $\pm$ 8,39		
Unterschenkel				
praeOp.	61,44 $\pm$ 5,7	50,73 $\pm$ 8,75	57,54 $\pm$ 8,82	44,55 $\pm$ 9,18
postOp.	58,66 $\pm$ 5,61	62,62 $\pm$ 9,23		
	1): praeOp.	2) : postOp.		

Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen dem Fuß und dem Unterschenkel der betroffenen Beine. Auch postoperativ findet die Reaktion auf CO₂-Gabe nach etwa der gleichen Latenzphase statt.

Die Werte des nicht betroffenen Beines liegen in etwa in derselben Größenordnung, ebenfalls unabhängig von der Lokalisation und dem Zeitpunkt der Messung.

Auch der Vergleich mit den gesunden Kollektiven und unter den gesunden Kollektiven bringt keine signifikanten Unterschiede zum Vorschein.

b) T 2/3 (sec)

Tab. 9 gibt die Werte für die T 2/3 (sec) wieder
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Fuß	betr. Bein	nicht betr. Bein	ältere Prob.	jüngere Prob.
n	18 ¹⁾ / 19 ²⁾	11 ¹⁾ / 10 ²⁾	12	9
praeOp.	86,64 $\pm$ 10,11	88,37 $\pm$ 19,69	83,24 $\pm$ 9,38	96,61 $\pm$ 9,74
postOp.	79,97 $\pm$ 7,31	84,33 $\pm$ 14,03		
Unterschenkel				
praeOp.	99,25 $\pm$ 9,9	81,09 $\pm$ 11,97	79,5 $\pm$ 11,42	116,83 $\pm$ 13,44
postOp.	100,58 $\pm$ 11,2	97,85 $\pm$ 11,78		
	1): praeOp.	2) : postOp.		

Die Zeit T 2/3 (sec) der gefäßkranken Patienten ist unabhängig vom Stadium im Bereich der oberen und unteren Grenzen an den jeweiligen Meßpunkten gleich. Auch die Operation hat keinen Einfluß auf diese Zeitspanne.

Es zeigt sich ein Trend zu einer längeren T 2/3 Zeit an der Wade der gesunden jüngeren Probanden.

Auch der Vergleich der Patienten mit den Gesunden, letztere reagieren effektiver auf die CO₂-Gabe, ergibt eine längere T 2/3 Zeitspanne bei den Vergleichskollektiven.

5. Frequenz (1/min) und Amplitude (mV) der Vasomotion

In diesem Kapitel werden die Komponenten der Vasomotion (Frequenz und Amplitude) hinsichtlich der Reaktion auf

Kohlensäure und auf die etwaigen Veränderungen infolge der Operation untersucht.

a) Qualitative Betrachtung

Insbesondere beim Patientenkollektiv fällt eine Häufung von Fällen auf, in denen die Vasomotion nicht mehr oder nur noch angedeutet zu erkennen ist.

Um auch dieser Tatsache gerecht zu werden, wird zuerst rein qualitativ in die Kategorien "angedeutete Vasomotion" und "keine Vasomotion" erkennbar unterschieden.

Die folgenden Originalregistrierungen (Abb. 11, 12, 13) zeigen diese Befunde.

Eine eindeutig vorhandene Vasomotion am betroffenen Bein findet sich nur

- am Fuß praeOp in ca. 45 %
- am Fuß postOp in ca. 34 %
- am Unterschenkel praeOp in ca. 32 %
- am Unterschenkel postOp in ca. 24 %

aller Fälle.

An den Füßen der betroffenen Patientenbeine (36 Meßstellen) findet sich weiterhin praeoperativ:

- 3 mal, entspricht weniger als 10 % eine angedeutete Vasomotion, die in 2 der Fälle auf CO₂-Gabe ausgeprägter wurde (entspricht positive Reaktion)

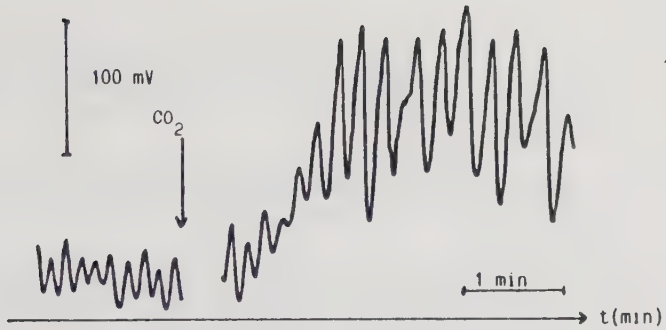


Abb. 11, in Ruhe eindeutig vorhandene, nach CO_2 -Gabe deutlich gesteigerte Vasomotion (Original-Registrierung)

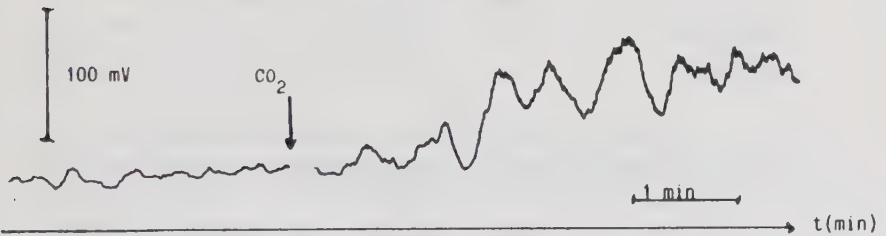


Abb. 12, in Ruhe angedeutete Vasomotion, die nach CO_2 -Gabe deutlich ausgeprägter ist (Original-Registrierung)

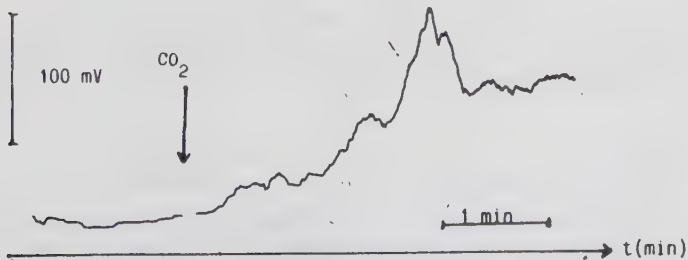


Abb. 13, sowohl in Ruhe als auch nach CO_2 -Gabe fehlende Vasomotion (Original-Registrierung)

- insgesamt 17 mal, entspricht ca. 47 %, war keine Vasomotion vorhanden und nur einmal ließ sie sich durch kutane CO₂-Gabe stimulieren.

Nach der Operation hat sich im Meßbereich Fuß die Situation kaum verändert:

- 4 mal, entspricht ca. 11 %, war die Vasomotion angedeutet, einmal reagierte sie auf CO₂-Reizung positiv.
- Die Zahl der Kategorie "nicht vorhandene Vasomotion" vergrößerte sich auf 20 Fälle, entspricht ca. 55 %, wiederum mit nur einer positiven Reaktion auf Kohlensäure-applikation.

Nun folgen die weiteren Befunde des Meßbereiches Unterschenkel der betroffenen Patientenbeine (38 Meßstellen):

- Wie am Fuß war am Unterschenkel präoperativ in 3 Fällen weniger als 10 % die Vasomotion angedeutet und ließ sich mit Kohlensäure zweimal stimulieren.
- "Keine Vasomotion" war 23 mal, entspricht ca. 60 %, vorhanden, dabei ließ sich 3 mal durch CO₂-Applikation eine Vasomotion erzeugen.

Postoperativ hatte sich das Bild ein wenig verschoben:

- 10 mal, entspricht ca. 26 %, tritt das Merkmal "angedeutete Vasomotion" auf, 4 mal durch Kohlensäure stimulierbar.

- Nur mehr 19 mal, entspricht ca. 50 %, ist keine Vasomotion vorhanden, wobei in 4 Fällen auf den CO_2 -Reiz eine Vasomotion auftritt.

Die qualitative Betrachtung der Vasomotion am nicht betroffenen Patientenbein führt zu folgenden Ergebnissen:

Am nicht betroffenen Bein ergibt sich eine eindeutige Vasomotion (24 Meßstellen):

- am Fuß praeOp ca. 67 %
- am Fuß postOp ca. 29 %
- am Unterschenkel praeOp ca. 42 %
- am Unterschenkel postOp ca. 29 %

Bezüglich der beiden weiteren Kategorien angedeutete bzw. fehlende Vasomotion ergibt sich am nicht betroffenen Patientenbein folgendes:

- Am Vorfuß (21 Meßstellen):

Praeoperativ ist die Vasomotion 3 mal, entspricht ca. 14 % angedeutet, 2 mal wird sie durch CO_2 -Gabe verstärkt.

- In ca. 19 %, entspricht 4 Fällen, ist keine Vasomotion vorhanden, 1 mal jedoch tritt sie nach der CO_2 -Verabfolgung auf.
- Am Vorfuß postoperativ:
Bezüglich der Kategorie "angedeutete Vasomotion" ist die Situation postoperativ gleichgeblieben.

- "Keine Vasomotion" findet sich postoperativ insgesamt 12 mal, entspricht ca. 57 %, wobei sich in keinem der Fälle nach Gabe von Kohlensäure eine Vasomotion stimulieren läßt.
- Am Unterschenkel praeOp:
14 mal, entspricht ca. 58 %, wird ein Fehlen der Vasomotion beobachtet.
- Eine angedeutete Vasomotion tritt nicht auf.
- Postoperativ:
1 mal ist die Vasomotion nach dem Eingriff angedeutet (weniger als 10 %).
- 17 mal, entsprechen ca. 70 %, fehlt eine spontane Vasomotion.

In allen Fällen am Unterschenkel läßt sich durch kutane CO_2 -Applikation die Vasomotion stimulieren.

Eine eindeutig vorhandene Vasomotion tritt bei den gesunden jungen Personen am Fuß und Unterschenkel in 73 %, beim gesunden älteren Kollektiv am Fuß in 83 %, am Unterschenkel in 54 % aller Fälle auf.

Am Vorfuß der jüngeren gesunden Personen (18 Meßstellen) ist die Vasomotion 5 mal, entspricht ca. 27 %, angedeutet, lediglich 1 mal verstärkte sie sich nach CO_2 -Gabe nicht.

Ähnlich ist der Befund am Unterschenkel, 4 mal ist eine angedeutete Vasomotion vorhanden, entspricht ca. 22 %, 3 mal mit positiver Reaktion auf CO_2 -Gabe.

Bei den älteren gesunden Probanden am Vorfuß (24 Meßstellen) findet sich das Merkmal "angedeutete Vasomotion" 4 mal, entspricht ca. 17 %, jedesmal mit einer ausgeprägteren Vasomotion nach CO_2 -Gabe.

Am Unterschenkel (24 Meßstellen) ist die Vasomotion 11 mal, entspricht ca. 46 %, angedeutet; 2 mal fehlt eine positive Reaktion auf Kohlensäure.

Die Kategorie "keine Vasomotion" tritt bei den gesunden Kollektiven nicht auf.

Nun folgt die quantitative Betrachtung der Fälle mit "eindeutig vorhandener" Vasomotion.

b) Ruhefrequenz (1/min) und Frequenz nach Reizung durch kutane

CO₂-Applikation (Frequenz CO₂, 1/min)

Tab. 10 Frequenz (1/min) und Frequenz CO₂ (1/min) der Patientenbeine prae- und postoperativ, Fuß und Unterschenkel:

Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Fuß	betr.Bein praeOp	nicht betr.prae	betr.Bein postOp	nicht betr.post
n	16	14	12	6
Ruhefrequ.	3,16 $\pm$ 0,13	3,37 $\pm$ 0,25	3,03 $\pm$ 0,16	3,12 $\pm$ 0,16
Frequ. CO ₂	3,76 $\pm$ 0,38	3,42 $\pm$ 0,48	3,34 $\pm$ 0,17	3,16 $\pm$ 0,2
<u>Unterschenkel</u>	12	10	9	6
Ruhefrequ.	3,69 $\pm$ 0,79	3,24 $\pm$ 0,17	3,04 $\pm$ 0,17	2,75 $\pm$ 0,28
Frequ. CO ₂	2,93 $\pm$ 0,18	2,93 $\pm$ 0,2	3,54 $\pm$ 0,51	3 $\pm$ 0,35

Tab. 11 Frequenz (1/min) und Frequenz CO₂ (1/min) der beiden gesunden Kollektive, Fuß und Unterschenkel;

Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

	Fuß		Unterschenkel	
	jüngere Prob.	ältere Prob.	jüngere Prob.	ältere Prob.
n	13	20	13	20
Ruhefrequ.	3,96 $\pm$ 0,67	3,1 $\pm$ 0,22	3,46 $\pm$ 0,23	2,77 $\pm$ 0,31
Frequ. CO ₂	3,53 $\pm$ 0,42	3,91 $\pm$ 0,57	3,87 $\pm$ 0,22	3,07 $\pm$ 0,21

Wie man den Tabellen entnehmen kann, liegen die Ruhefrequenzen bei den beiden gesunden Kollektiven sowie bei den Patienten an beiden Beinen in einem Bereich von ca. 3,1 bis 3,9/min im Meßbereich Fuß.

Statistisch signifikante Unterschiede lassen sich nicht errechnen.

An der Wade liegt die Ruhefrequenz zwischen ca. 2,7 und 3,4/min, ebenfalls ohne signifikante Unterschiede.

Auch der paarweise T-Test bezüglich des Vergleiches Fuß-Unterschenkel führt zu keinen statistisch sicheren Differenzen.

Die Gabe von Kohlensäure bewirkt in allen Fällen keine signifikante Frequenzänderung.

c) Ruheamplitude (mV) und Amplitude nach CO₂-Gabe (Ampl. CO₂)

Tab. 12 Amplitude (mV) und Amplitude CO₂ (mV) der Patientenbeine, prae- und postoperativ, Fuß und Unterschenkel
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Fuß	betr.Bein praeOp	nicht betr.prae	betr.Bein postOp	nicht betr. post
n	16	14	12	6
Ruheampl.	25,4 $\pm$ 3,68	23,72 $\pm$ 2,76	31,72 $\pm$ 6,64	20 $\pm$ 3,12
Ampl. CO ₂	28,44 $\pm$ 3,48	30,64 $\pm$ 3,28	39 $\pm$ 6,56	22 $\pm$ 2,76
Unterschenkel	12	10	9	6
Ruheampl.	20,32 $\pm$ 2,24	22,64 $\pm$ 3	25 $\pm$ 2,84	19,32 $\pm$ 2,4
Ampl. CO ₂	25,68 $\pm$ 4	29,44 $\pm$ 6,52	29,84 $\pm$ 3,72	28 $\pm$ 5,2

Es lassen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen betroffenen und nicht betroffenen Beinen, prae- und postoperativ, an Fuß und Unterschenkel bezüglich der Ruheamplitude (mV) finden.

Zwar kommt es in allen in der Tab. 12 aufgeführten Fällen zu einer Zunahme der Amplitude um ca. 5 - 10 mV nach CO₂-Applikation, jedoch ergibt die Signifikanzprüfung keine gesicherten Unterschiede.

Tab. 13 Amplitude (mV) und Amplitude CO₂ (mV) der beiden gesunden Kollektive, Fuß und Unterschenkel;
Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$

	Fuß		Unterschenkel	
	jüngere Prob.	ältere Prob.	jüngere Prob.	ältere Prob.
n	13	20	13	20
Ruheampl.	15,48 $\pm$ 2,6	21,48 $\pm$ 3,52	13,84 $\pm$ 1,04	24,44 $\pm$ 4,4
Ampl. CO ₂	26,12 $\pm$ 2,88	29,04 $\pm$ 3,8	24,92 $\pm$ 3,44	28,2 $\pm$ 4,24
Diff. %	85	38	78	17
p _i	$\leq 0,001^{***}$	$> 0,1$	$\leq 0,05^*$	$> 0,1$

Bei den jüngeren Probanden findet man eine Amplitudenzunahme auf CO₂-Gabe am Fuß um 13,16 $\pm$ 1,72 mV (entspricht 85 %) mit hoher Signifikanz (p_i $\leq$ 0,001), am Unterschenkel um 10,76 $\pm$ 4 mV (entspricht ca. 78 %) mit schwacher Signifikanz (p_i $\leq$ 0,05).

Das Kollektiv der gesunden älteren Personen zeigt ebenfalls in beiden Meßbereichen eine Amplitudenvergrößerung nach Kohlen-säureapplikation, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Ruheamplitude des gesunden jüngeren Kollektivs ist am Vorfuß (statistisch nicht signifikant) gegenüber den älteren Personen um ca. 28 % niedriger.

Am Unterschenkel ist die Ruheamplitude der älteren Gesunden um ca. 43 % gegenüber den jüngeren Personen signifikant ($p_i \leq 0,01$) höher.

Die Ruheamplitude, wie auch die Amplitude CO_2 der älteren gesunden Personen unterscheidet sich nicht signifikant von denen der Patienten. Es ergibt sich bezüglich des Parameters "Ruheamplitude (mV)" beim Vergleich der Patienten, betroffenes Bein, beide Meßbereiche, statistisch mit eindeutiger Tendenz ($p_i \leq 0,1$) eine deutlich kleinere Amplitude bei den gesunden jüngeren Probanden.

Die Amplitude CO_2 bei den gesunden Kollektiven ist etwa gleich groß wie die der Patienten, unabhängig von betroffenen Beinen und Meßbereich.

V I . D i s k u s s i o n

=====

a) Zielsetzung

In dieser Studie sollte die Wirkung von kutan applizierter Kohlensäure auf die Hautdurchblutung sowie auf das mikrozirkulatorische Phänomen der Vasomotion an Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowohl praeoperativ als auch nach einem gefäßrekonstruktiven Eingriff untersucht werden.

b) Kapillares Gefäßbett (Literatur)

Bereits bei den gesunden älteren Menschen zeigen sich Veränderungen des kapillaren Gefäßbettes.

Die kapillaren Schleifen werden ausgeweitet und gestreckt, zum Teil so stark, daß sie nicht mehr senkrecht, sondern parallel zur Oberfläche verlaufen. Jedoch führen diese Veränderungen zu keinen, höchstens zu minimalen klinischen Symptomen (11/44).

Die Kapillarmikroskopie führte zur Entdeckung weiterer pathologischer Veränderungen des kapillaren Netzes.

Als erstes Zeichen einer eingeschränkten nutritiven Zirkulation gilt die Zunahme des Kapillardurchmessers.

In einigen Kapillaren ähnelt diese Dilatation bereits einer aneurysmatischen Ausweitung (micropools) (8/23). Diese micropools lassen sich bei 25 % der älteren Bevölkerungsschicht, jedoch niemals bei Erwachsenen im mittleren Lebensalter finden (12/44/46).

Besonders häufig jedoch treten sie in der Haut von Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen auf.

Mit zunehmendem Versorgungsdefizit können weitere Veränderungen erkannt werden.

Nimmt die Ischämie zu, dilatieren die Kapillaren und durch Lecks in der Gefäßwand kann Plasma in den extravasalen Raum treten, was zu einem Hautödem führt. Bei weiterer Reduzierung der Durchblutung können Erythrozyten durch die Gefäßwand permeieren, es entstehen kapillare Hämorrhagien.

Von diesem Zeitpunkt an ist die Stoffwechselversorgung der Haut stark gefährdet.

Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß arteriosklerotische Veränderungen mit der Abnahme des systolischen Blutdrucks in der betroffenen Extremität korrelieren (58).

c) Ruhedurchblutung der Haut (eigene Untersuchung)

Die mit dem Laser-Doppler Flowmeter bestimmte Ruhedurchblutung spiegelt die Situation des mikrovaskulären Systems wieder.

Der Vergleich der Patienten vor der Operation mit dem adäquaten Kollektiv der gesunden älteren Personen führt im Bereich des Fußes zu einer beinahe um 40 % (schwach signifikant), im Bereich des Unterschenkels um ca. 30 % (schwach signifikant), höheren Ruhedurchblutung zugunsten der Gesunden.

Das gesunde jüngere Kollektiv, dessen Messung bei niedrigerer Außentemperatur erfolgte, was wohl am Fuß zu einer /niedrigerem/ konstriktorischen Tendenz mit Blutfluß führte, weist gegenüber den Patienten lediglich am Unterschenkel eine um ca. 30 % (schwach signifikant) stärkere Durchblutung auf.

Die niedrigere Hautdurchblutung der betroffenen Patientenbeine ist erklärbar als mögliche Folge der proximalen Lumenstenosierung mit Abnahme des Blutflusses.

Postoperativ, der Blutstrom in den großen Gefäßen hat operationsbedingt zugenommen, war ein Anstieg der Hautdurchblutung zu verzeichnen.

Die Mehrdurchblutung betrug im Bereich des Fußes ca. 13 % (nicht signifikant), am Unterschenkel sogar ca. 40 % (schwach signifikant).

Trotz bewiesener Diskrepanzen zwischen Makro- und Mikrozir- kulation (12/27/54), ließ sich also mit der Laser-Doppler- Technik ein Operationseffekt in der kutanen Mikro-zirkulation nachweisen.

Die Operation wirkte sich aber nicht nur am betroffenen Bein aus.

Die durch die Gefäßrekonstruktion erzeugte Mehrdurchblutung führte am nicht operierten Bein zu einer Abnahme der Ruhe- durchblutung der Haut (tendenziell am Fuß um ca. 18 %, am Unterschenkel um ca. 11 % mit schwacher Signifikanz).

Diesem Befund könnte eine Art steal-effect, hervorgerufen durch die plötzliche Lumenvergrößerung des invasiv be- handelten Beines, zugrunde liegen.

Weiterhin wurde bei allen untersuchten Personen auf regionale Unterschiede der Durchblutung geachtet.

Es zeigte sich praeoperativ bei allen Patienten und dem älteren Vergleichskollektiv eine Mehrdurchblutung zugunsten des Fußes gegenüber dem Unterschenkel (Patienten über 20 % hoch signifikant, gesunde ältere Probanden um ca. 25 % nicht signifikant, höhere Durchblutung des Fußes).

Lediglich bei den jüngeren gesunden Personen war die Situation umgekehrt (ca. 25 % nicht signifikant, höhere Durchblutung des Unterschenkels).

Dies könnte Folge thermischer Einflüsse sein, die sich an den Akren stärker ausprägen.

Inwieweit auch ein Zusammenhang mit den altersabhängigen Veränderungen des mikrovaskulären Systems, wie sie im Abschnitt b) dieses Kapitels beschrieben werden, besteht oder ob es sich um eine Umverteilung zugunsten der Peripherie - die zuerst von arteriosklerotischen Veränderungen betroffen ist und somit vielleicht auch bei noch beschwerdefreien Menschen einen Reiz zur Mehrdurchblutung im Rahmen eines Kompensationsvorganges setzt - handelt, bleibt zu klären.

Interessanterweise fand sich diese Diskrepanz zwischen Unterschenkel und Fuß postoperativ nicht mehr, was die Annahme nahelegt, daß der praeoperativ festgestellte Befund Folge einer kompensierenden Umverteilung war.

Wie entscheidend diese kompensierenden Mechanismen sind, erkennt man bei der Untersuchung der Entstehungsursachen von Nekrosen (AVK IV).

Nicht die ungenügende regionale Perfusion aus den großen Gefäßen kommend, sondern die Umverteilung im mikrovaskulären System ist für den Gewebeuntergang entscheidend (17/37).

d) Die Durchblutung nach CO₂-Applikation (DBC_{CO₂}, mV)

Ein gefäßdilativer Effekt der Kohlensäure ist seit langem bekannt.

Die Wirkung der Kohlensäure erstreckt sich hauptsächlich auf die Haut.

Der Einfluß auf eine Reihe anderer Teilkreisläufe (z.B. 5/20/33/42) wird kontrovers diskutiert.

HENTSCHEL hat intensiv in Studien den Wirkungsmechanismus bezüglich der vaskulären Reaktion von Kohlensäurebädern untersucht (26).

Das Kohlensäurebad führt nach seinen kapillarmikroskopischen Untersuchungen zu einer Steigerung der Erythrozytengeschwindigkeit in den Hautkapillaren und zu einer Zunahme der Anzahl durchströmter Kapillaren.

Die Latenzzeit, d.h. die Zeit bis zum Beginn der Reaktion auf den hyperämisierenden Reiz der CO_2 -Applikation betrug auch im Rahmen dieser Studie ca. 1 Min, wie sie bereits bei HENTSCHEL und SCHNIZER beschrieben wurden (26/51). Es zeigten sich ohne Abhängigkeit von der Lokalisation (Fuß, Unterschenkel) keine Unterschiede bezüglich der Latenzzeit zwischen den 3 Kollektiven.

Nun soll die durch die kutane Kohlensäureapplikation, die bei allen Untersuchungen (sowohl bei den gesunden Personen als auch bei den Patienten) Wirkung zeigte, erreichte Durchblutungszunahme besprochen werden.

Durchwegs war die Mehrdurchblutung infolge der durch CO_2 ausgelösten Gefäßdilatation bei den gesunden Kollektiven gegenüber den Patienten höher (junge Gesunde gegenüber Patienten):

- Fuß um ca. 90 % schwach signifikant
- Unterschenkel mehr als 3 mal so hohe, hoch signifikante höhere Durchblutungszunahme

Die Durchblutungszunahme war bei den älteren Gesunden tendenziell höher als bei den Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Gesunden haben aufgrund ihrer besseren Stoffwechselsituation, eines ausgeglicheneren inneren Milieus, größere Reserven, da die Hautgefäße einen Ruhetonus aufweisen, der eine stärkere Dilatation, d.h. eine größere Mehrdurchblutung in der erforderlichen Situation zuläßt.

Bei den AVK-Patienten sind die Gefäße im Rahmen einer Kompensation schon dilatiert, die Reserve ist bereits in Ruhe mehr oder minder erschöpft.

Postoperativ zeigte sich an den betroffenen Beinen eine intensivere Reaktion auf Kohlensäure (prae-/postoperativer Vergleich: postoperativ höhere Reaktion Fuß ca. 70 % nicht signifikant, Unterschenkel ca. 65 % nicht signifikant).

Es ist anzunehmen, daß die Mehrdurchblutung nach der Operation zu einer besseren Gesamtsituation führt:

Die praeoperativ dilatierten Gefäße tonisieren sich und sind somit wieder besser in der Lage, auf vasoaktive Stimuli, in unserem Fall auf CO_2 , zu reagieren.

Am nicht operierten Bein fiel der Anstieg der Durchblutung auf CO_2 -Gabe prae- und postoperativ wie erwartet gleich aus, da sich hier das innere Milieu des Gewebes nicht verändert hat.

Im weiteren wird auf die lokalen (Fuß, Unterschenkel) Diskrepanzen der Durchblutungszunahme auf CO_2 -Applikation eingegangen.

Sowohl prae- und postoperativ an beiden Patientenbeinen ist die Durchblutungssteigerung auf den hyperämisierenden CO_2 -Reiz im Gegensatz zum gesunden älteren Vergleichskollektiv am Unterschenkel gegenüber dem Fuß ausgeprägter (Patienten praeoperativ Unterschenkel ± 45 % nicht signifikant; postoperativ Unterschenkel + ca. 65 % nicht signifikant).

Als Ursache der Diskrepanz zwischen diesen beiden Kollektiven sind bei den Patienten die fortgeschrittenen arteriosklerotischen Veränderungen in der Peripherie (Fuß), der kleinsten Gefäßabschnitte, gegenüber nicht so sehr gestörten proximaleren Gefäßen (Unterschenkel) anzunehmen.

Bei den gesunden jüngeren Personen ist im Gegensatz zu den älteren gesunden Probanden die Reaktion auf den hyperämisierenden CO_2 -Reiz am Unterschenkel deutlich ausgeprägter (Unterschenkel + ca. 40 % nicht signifikant).

Altersabhängige physiologische Veränderungen (s. Abschnitt a)) könnten dieser veränderten Reaktionsbereitschaft zugrunde gelegt werden.

Nun soll noch die Steigung des Durchblutungsanstieges, die sowohl den relativen Anstieg als auch die zum Erreichen der maximalen Durchblutung benötigte Zeit in sich beinhaltet, in die Diskussion um den CO_2 -Effekt gebracht werden.

Am nicht betroffenen Bein der Patienten sind die Steigungen prae- und postoperativ in beiden Meßbereichen gleich.

Anders verhält es sich am betroffenen Bein.

Hier zeigt sich praeoperativ eine bessere Reaktionsbereitschaft des Fußes gegenüber dem Unterschenkel (Fuß + ca. 13 % nicht signifikant), die postoperativ nicht mehr so ausgeprägt vorliegt.

Die Steigung hat postoperativ in beiden Meßbereichen zugenommen (Fuß postoperativ + 13 % nicht signifikant,

Unterschenkel postoperativ + 63 % schwach signifikant).

Dies kann als Zeichen einer besseren Versorgung der Haut mit nun höherer Reaktionsbereitschaft auf Gefäßreize gewertet werden.

Eine beachtliche Diskrepanz ergibt auch der Vergleich mit den gesunden Kollektiven.

Hier zeigt sich eine deutlich höhere Steigung als bei den Patienten (s. Abb. 10, Seite 41), d.h. es wird nicht relativ mehr Zeit zum Erreichen eines höheren Durchblutungsmaximums nach CO_2 -Gabe benötigt. Dabei ergibt sich sogar schon eine tendenziell höhere Steigung beim jüngeren Kollektiv gegenüber den älteren Probanden.

Dies bestärkt die Annahme eines direkten Zusammenhangs zwischen der Steigung als Korrelat der Reaktionsbereitschaft auf exogene, durchblutungsfördernde Reize und der Stoffwechselsituation im Gewebe.

Mit zunehmender Veränderung der Gefäßstruktur bzw. mit zunehmend schlechterer Versorgung im Bereich des mikrozykulatorischen Systems kommt es zu einer Abnahme der Steigung.

e) Frequenz und Amplitude der spontanen Rhythmik (Vasomotion)

Das Phänomen der Vasomotion ist Ausdruck einer sich periodisch ändernden Kapillarperfusion.

Glatte Muskelzellen in den Wänden kleiner Arterien und Arteriolen, die den Kapillaren direkt vorgeschaltet sind, beeinflussen über die Änderung des Lumens durch Kontraktion bzw. Dilatation den Blutfluß. Der Gefäßdurchmesser kann dabei so groß werden wie der der nächstgrößeren Gefäßabschnitte; das Lumen kann aber auch vollkommen verschlossen werden.

Diese glatten Muskelzellen der Gefäßwände werden entweder durch Nervenfasern (multi-unit typ) versorgt oder sie kontrollieren sich autonom.

Über die ^{/der} Vasomotion zugrundeliegenden Mechanismen wird noch diskutiert.

Einige Autoren (30/31/40/57) sind der Meinung, daß lokale Stoffwechselmetaboliten direkt die Kontraktilität beeinflussen, andere hingegen (18) vertreten die Ansicht, daß erst die Ansammlung metabolischer Stoffwechselprodukte oder die Veränderung des partiellen Sauerstoffdruckes im Blut via eines feed-back Mechanismus zur Vasomotion führt.

Die externe CO_2 -Applikation ruft aufgrund des hohen Druckgefälles ($p\text{CO}_2$ der gesättigten Lösung : $p\text{CO}_2$ Gewebe = 16 : 1) eine rasche transkutane Diffusion hervor (51).

Die Resorptionsgeschwindigkeit für CO_2 im Kohlensäurebad ist mit 30 ml/min über die Körperoberfläche bestimmt worden. Was den vaskulären Wirkungsmechanismus von CO_2 angeht, ist davon auszugehen, daß entweder das Gas selbst oder die von ihm vermittelten Substanzen auf die Kontraktions- und Reaktionsprozesse der glatten Gefäßmuskelzellen Einfluß nehmen, d.h. direkt oder indirekt angreifen (51).

Die quantitative Betrachtung der Frequenz der Vasomotion zeigte bei den zwei gesunden Kollektiven, bei den Patienten prae- und postoperativ, unabhängig von der Lokalisation (Fuß, Unterschenkel) eine Ruhefrequenz von ca. 3 - 4 pro Min.

Die Applikation von CO_2 führte zu keiner signifikanten Änderung der Vasomotionsfrequenz.

Die Amplitude der Vasomotion bei den Patienten lag unabhängig von der Operation und der Lokalisation an beiden Beinen im Mittel gleich (ca. 25 mV).

Die Ruheamplitude der älteren Probanden bewegte sich in derselben Größenordnung.

Gegenüber den jüngeren Personen (Amplitude ca. 15 mV) ist die Amplitude der Vasomotion der Patienten in Ruhe deutlich größer (nicht signifikant), was als Indiz für eine bereits verstärkte Vasomotion - im Sinne eines Kompensationsvorganges - infolge der schlechten Stoffwechsellage in der minderperfundierten, gefäßgeschädigten Region dienen könnte.

Durch die CO_2 -Applikation kommt es in allen diesen Fällen mit eindeutig vorhandener Vasomotion zu einer deutlichen Zunahme der Amplitude.

Am ausgeprägtesten ist dieser Befund bei den gesunden jüngeren Personen (nahezu eine Verdoppelung der Amplitude) (hoch signifikant), wo hingegen es bei den älteren Personen und den nicht betroffenen Beinen der Patienten zu einer Amplitudenzunahme um ca. 30 % (nicht signifikant), bei den betroffenen Patientenbeinen lediglich um ca. 20 % (nicht signifikant) kommt.

Die deutlich geringere Amplitudenzunahme auf den CO_2 -Reiz bei den Patienten kann zum einen Folge der bereits in Ruhe höheren Amplitude sein, zum anderen könnte das CO_2 wegen der ungünstigen Stoffwechsellage, des herabgesetzten Metabolismus, den in den sauren Bereich verschobenen pH des minderperfundierten Gewebes nur eine verminderte Reaktion der Mikrozirkulation erlauben.

Diese Ergebnisse zur Vasomotion decken sich mit den Befunden der absoluten Durchblutungssteigerung durch die CO_2 -Gabe.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Beurteilung der Vasomotion ist die qualitative Betrachtung der sinusförmigen Rhythmik, d.h. ist die Rhythmik in Ruhe "eindeutig", nur "angedeutet" vorhanden oder "fehlt" sie völlig ?

Bei den untersuchten gesunden Personen dieser Studie war niemals der Befund "keine Vasomotion" vorhanden.

Der Befund "angedeutete Vasomotion" wurde bei den gesunden jüngeren Personen am Fuß in ca. 27 %, am Unterschenkel in ca. 27 %, bei den älteren gesunden Personen am Fuß in ca. 17 %, am Unterschenkel sogar in 46 % beschrieben.

In den allermeisten Fällen wurde die Vasomotion durch die CO₂-Applikation deutlich ausgeprägter.

Anders ist die Situation bei den Patienten:

In weniger als 10 % fand man an den betroffenen Beinen der Patienten praeeoperativ sowohl am Fuß als auch am Unterschenkel eine "angedeutete Vasomotion".

In ca. 50 % am Fuß und ca. 35 % am Unterschenkel eine "eindeutige Vasomotion".

Jedoch mußte bei diesen Untersuchungen am Fuß insgesamt in ca. 47 %, am Unterschenkel sogar in ca. 60 % der Befund "keine Vasomotion" festgestellt werden.

In diesen zuletzt genannten Fällen ließ sich nur selten durch CO₂-Gabe eine Vasomotion auslösen.

Die deutliche Minderversorgung des Gewebes bzw. des mikrovaskulären Systems, morphologische Gefäßveränderungen und Störungen der Kontraktilitätsfunktion könnten dem Mangel an Reaktionsbereitschaft und rhythmischer Steuerung der Perfusion zugrunde liegen.

Zudem dürften die peripheren arteriellen Gefäße in hypoxischen Bereichen an sich schon weitgehend dilatiert sein.

Auch die Operation konnte diese Situation an den betroffenen Patientenbeinen kaum verändern.

Auch an den nicht zu operierenden Beinen der Patienten fehlte die Vasomotion in ca. 14 % am Fuß, am Unterschenkel sogar in ca. 70 %.

Diese Befunde sind Folge der Gefäßprozesse, die sich auch hier entwickelt haben.

V I I . Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

In der vorliegenden Studie sollte anhand der Laser-Doppler-Flowmetrie die bei perkutaner Applikation von CO_2 auftretende gefäß-erweiternde Wirkung bei Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit studiert und dokumentiert werden.

Dies steht im Zusammenhang mit der Frage nach Wirkung und Wirksamkeit der in der Physikalischen Medizin bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen verordneten Kohlen-säurebäder.

Dazu dienten Patienten ($n = 16$) vor und 5 Tage nach einem gefäßchirurgischen Eingriff sowie aus Vergleichsgründen 2 weitere Kollektive aus jüngeren ($n = 12$) und älteren ($n = 11$) klinisch gefäßgesunden Probanden.

Die Messungen wurden unter standardisierten Bedingungen am Vorfuß und im Bereich der Vorderseite des Unterschenkels durchgeführt.

Die kutane Applikation des CO_2 erfolgte in Form einer wässrigen Probe über eine der Haut aufgeklebte Kammer bei gleichzeitiger Registrierung der Hautdurchblutung mit der Lasersonde.

Folgende Meßgrößen wurden bei der Beurteilung zugrunde gelegt:

- Ruhedurchblutung
- Durchblutungsmaximum nach CO_2 -Gabe
- Latenzzeit (sec), die Zeit von der CO_2 -Gabe bis zum Auftreten der Reaktion.
- Steigung der Durchblutungskurve
- Beurteilung der Vasomotion ohne und mit CO_2 -Applikation

Die Hautdurchblutung der betroffenen Patientenbeine war präoperativ niedriger als die der gesunden Vergleichskollektive; postoperativ ist diese Diskrepanz nicht mehr so deutlich ausgeprägt.

Wahrscheinlich als Folge der systemischen Umverteilung des Blutes zugunsten des invasiv behandelten Beines ließ sich an den nicht operierten Beinen postoperativ eine Abnahme der Hautdurchblutung feststellen.

Die kutane CO_2 -Applikation führte bei den gesunden Personen zu einer stärkeren und schnelleren (Steigung) Zunahme der Durchblutung als bei den Patienten.

Es ließ sich jedoch insofern ein positiver operativer Effekt nachweisen, als die Mehrdurchblutung auf den CO_2 -Reiz postoperativ tendenziell und die Steigung signifikant ausgeprägter waren als vor dem Eingriff.

Die quantitative Betrachtung der Vasomotion erbrachte bezüglich des Parameter ^{/Frequenz} keine Unterschiede zwischen den Kollektiven und zeigte Unabhängigkeit von der CO_2 -Applikation. Die Amplitude der Vasomotion war bei den gesunden jüngeren Personen deutlich kleiner als in den Messungen der Patienten.

Die CO_2 -Applikation führte bei den gesunden Personen zu erheblich höherer Amplitudenzunahme.

Bei der qualitativen Betrachtung der Vasomotion wurde unterteilt in eindeutig vorhandene, angedeutete und fehlende Vasomotion.

Es zeigte sich nur bei den Patienten zu einem Großteil ein Fehlen der Vasomotion, wobei durch CO_2 keine Stimulation der Vasomotion zu erzielen war.

V I I I . L i t e r a t u r

=====

1. ALEXANDER K.:
Therapie arterieller Verschlußkrankheiten.
Deutsch. med. J. 5 (1972) 343
2. ALEXANDER K.:
Die konservative Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit.
Deutsches Ärzteheft 3 (1984) 785
3. ALLEN E., BARKER V.N.W., HINES E.A.:
Peripheral vascular diseases.
Sanders 3. Auflage, Philadelphia (1962)
4. BECKER H.M.:
Gefäßchirurgische Maßnahmen bei AVK.
München med. Wschr. 1 (1978) 31
5. BETZ E.:
Die Wirkung von Kohlensäureinhalation auf die Durchblutung von
Myocard, Gehirn, Skelettmuskulatur und Haut.
Arch. Phys. Ther. 14, 53 - 60 (1962)
6. BODE F.:
Nauheim, seine natürlichen warmen Solquellen und deren Wirkung.
Fischer, Kassel 1845
7. CONRAD M.C.:
Functional anatomic of the circulation to the lower extremities.
Year Book Medical Publishers, Chicago (1971)
8. DAVIS and LANDAN:
Clinical capillary microscopy.
Thomas, Springfield, Illinois (1966)
9. DITTMAR K.:
Münch. med. Wschr. Nr. 11 (1975) 449
10. EDER M., GEDIK P.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie.
Springerverlag 30. Auflage (1977), Kapitel 2

11. FAGRELL B., ÖSTERGREN J.:
Capillary bloodflow in ischemic skin areas and the effect of a vasoactive substance (Abstract)
San Diego Symp. on Noninvasive Diagnostic Techniques in Vascular Diseases, San Diego, Calif. (1982)
12. FAGRELL B., INTAGLIETTA M., ÖSTERGREN J.:
Relative hämatocrit in human skin capillaries and its relation to capillary bloodflow velocity.
Microvasc. Res. 20, 327 - 335 (1980)
13. FAGRELL B., FRONEK A., INTAGLIETTA M.:
A microscope television system for studying flow velocity in human skin capillaries.
Amer. J. Physiol. vol. 233 no. 2 (1977) 318
14. FURCHGOTT R.F., EHRREICH S.J., GREENBLATT E.:
The photoactivated relaxation of smooth muscle of rabbit aorta.
J. Physiol 44 (1961) 499
15. GREENFIELD A.D.M.:
The circulation through the skin.
Handbook of Physiology-circulation II, Hamilton W.F.ed., Washington D.C. Amer. Physiol. Society (1963) 1325
16. GROSS R., SCHÖLMERLICH P.:
Lehrbuch der inneren Medizin.
Schattauer Verlag 6. Auflage (1982), Kap. 18
17. GUNDERSON:
Angiology
Angiology 22 (1971) 191
18. GUYTON A.C., ROSS J.M.:
Evidence for tissue oxygen demand as the major factor causing autoregulation.
Circ. Res. 15 (Suppl. 1) (1964) 60

19. HACH W., HACH V.:
Periphere arterielle Verschußkrankheit. Moderne therapeutische Prinzipien.
Münch. med. Wschr. 10 (1982) 234
20. HADDY F.J., SCOTT J.B.:
Metabolically linked vasoactive chemicals in local regulation of bloodflow.
Physiol. Rev. 48, (1968) 688 - 707
21. HAENSEN K., SCHMIDT P., PODHAIZKY H.:
Angiological functional evaluation following transluminal catheter recanalisation.
22. HAEUSLER H.:
Über die Kohlendioxiddiffusion durch die menschliche Haut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, (1936) 448 - 453
23. HARDY J.D., HAMMEL H.T., MURGATROYD:
Spectral transmittance and reflectance of excised human skin.
J. Appl. Physiol. vol. 9 (1956) 275
24. HEBERER G., KÖHLE, TSCHERNE:
Chirurgie
Springer-Verlag 4. Auflage (1983), Kap. 23
25. HEDIGER S.:
Experimentelle Untersuchung über die Resorption der Kohlendioxid durch die Haut.
Klin. Wschr. 7, (1923) 1553 - 1557
26. HENTSCHEL H.D.:
Über die Hautrötung im Kohlendioxidbad.
Allg. Therapeutik, Hefte 5: 182 - 186, 6: 216 - 226
27. HERTZMANN A.B., RANDALL W.C.:
Regional differences in the basal and maximal rates of bloodflow in the skin.
J. Appl. Physiol. 1, (1948) 234

28. HEYDEN (1974), WIDMER (1972), BOEHME H.:
Münch. med. Wschr. Nr. 1 (1978) 120
29. HOLLOWAY G.A., WATKINS D.W.:
Laser Doppler measurement of continuous bloodflow.
J. Invest. Dermatol. 69, (1977) 306 - 309
30. INTAGLIETTA M., GROSS J.P.:
Vasomotion, tissue fluid flow and the formation of lymph.
Int. J. Microcirc. Chir. and Exp. 1 (1982) 55
31. INTAGLIETTA M.:
Vasomotoric activity, time dependent fluid exchange and tissue pressure.
Microvasc. Res. 21 (1981) 153
32. KAMEL W.B., SKINNER W.P., SCHWARTZ M., SHURTLIFF D.:
Intermittent claudicatio, incidence in the Framingham Study.
Circulation vol. 41 (1970) 875
33. KONTOS H.A.:
Role of hypercapnic acidosis in the local regulation of
bloodflow in skeletal muscle.
Circ. Res. 28 and 29 (Suppl. 1) (1971) 98 - 105
34. KRAMER K.:
Untersuchung über die Kohlensäurediffusion durch die Haut.
Balneologie 2, (1935) 4 - 8
35. KRAMER K., SARRE H.:
Untersuchung über die Kohlensäurediffusion durch die Haut.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 180,
(1938) 545 - 556
36. LANG P.W., ZWEIFACH B.W.:
In vivo and vitro velocity measurements in microvasculature
with a laser.
Microvasc. Res. vol. 17 (1979) 131

37. LEDINGHAM A.J., MC. EWAN:
Bloodflow characteristics and tissue nutrition in apparently
ischemic feet.
Br. med. J. 3 (1917) 220
38. LERSCH B.M.:
Geschichte der Balneologie, Hydropsie und Pegologie.
Stahel, Würzburg 1863
39. NILSSON G.E., TENLAND T., ÖBERG P.A.:
A new instrument for continuous measurement of tissue bloodflow
by light beating spectroscopy.
IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-27, (1980 a) 12, 19
40. NILSSON G.E., TENLAND T., ÖBERG P.A.:
Evaluation of a Laser Doppler Flowmeter for measurement of
tissue bloodflow.
IEEE Biomed. Eng. BME-27, (1980 b) 597 - 604
41. OTTSON D.:
Nervsystem fysiologie.
Natur och Kultur, Stockholm (1970)
42. RAPER A.J., KONTOS H.A., PATTERSON J.L.Jr.:
Response of pial precapillary Vessels to Changes in Arterial
Carbon Dioxide Tension.
Circulation Res. 28, (1971) 518 - 523
43. ROTUREAU A.:
Die Mineralquellen zu Nauheim.
Bindernagel, Friedberg 1856
44. RYAN T.J.:
Gerontol. Clin. 8 (1966) 327
45. RYAN T.J.:
Structure and shape of blood vessels of skin.
A. Jarrett, ed. London, England: Academic (1973) 619

46. RYAN and KURLAN:
Br. J. Derm. 82, 5 (1970) 92
47. SAMSON R.H.:
Management of angioplasty complications, nonsuccessfull
procedures and early and late failure.
Amer. Surg. 199 (2) (1984) 234
48. SCHAYER R.W.:
Induced synthesis of histamine microcirculatory regulations
and the mechanism of action of the adrenal glucocorticoid
hormones.
Progr. Allergy 7 (1963) 187
49. SCHETTLER J.G.:
Das Arterioskleroseproblem.
Dtsch. Arzteblatt Heft 11 (1977) 735
50. SCHMIED-SCHONBEIN H.:
Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation.
Der Internist 23 (1982) 359
51. SCHNIZER W., ERDL R., SCHÖPS P., SEICHERT N.:
The effects of external CO₂ application on human skin
microcirculation investigated by Laser Doppler flowmetry.
Int. J. Microcirc.: Clin. Exp. 4: (1985) 343 - 350
52. SPARKS H.V.:
Skin and muscle in peripheral circulation.
P.C. Johnson, ed. New York: Willy (1978) 193
53. TENLAND T., SALERUD E.G., NILSSON G.E., ÖBERG P.A.:
Spatial and temporal variations on human skin bloodflow.
Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 2, (1983) 81 - 90
54. TØNNESEN A.J., Mc. EWAN:
Bloodflow characteristics and tissue nutrition in apparently
ischemic feet.
Br. med. J. Physiol. 216, (6, 1967), 1405

55. WAYLAND H., JOHNSON P.C.:
Regulation of bloodflow in single capillaries.
Amer. J. Physiol. 212 (6) (1967) 1405
56. WIEDEMANN M.P., TUNA R.F., MAGROVITZ H.N.:
An introduction to microcirculation.
Academic Press, New York, London (1981)
57. WITTHAN J.T., EVERALL S.D.:
The thickness of the epidermis.
Brit. J. Derm. vol. 89 (1973) 467
58. YOUNG J.R., BEVEN E.G.:
Medical and surgical treatment of peripheral arteriosclerotic
vascular disease.
Cardiovasc. Chir. 12 (2) (1981) 137
59. ZWEIFACH B.W.:
M-D AMES Bioengineering M 005,
University of California, San Diego, La Jolla,
California 92093 (USA)

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Hr. Prof. Dr. W. Schnizer für die Themenstellung, die Durchsicht der Arbeit sowie für die hilfreiche Unterstützung und die zahlreichen Anregungen.

Ebenso gilt mein Dank Hr. Dr. P. Schöps für die Betreuung in medizinischen Fragen, sowie Hr. Dr. N. Seichert für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bei Frä. S. Wich möchte ich mich für die Niederschrift des Textes bedanken.

Lebenslauf

Am 24. September 1961 wurde ich als Sohn des Beamten Ludwig Uhl und seiner Ehefrau Marianne, geb. Wieczorek, in Landsberg am Lech geboren.

Vom 1. September 1967 bis 31. Juli 1971 besuchte ich die Grundschule in Schondorf am Ammersee.

Ab 1. September 1971 setzte ich meine Schulzeit am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Ignatz-Kögler-Gymnasiums in Landsberg am Lech fort. Hier absolvierte ich mein Abitur im Mai 1981.

Am 1. November 1981 begann ich mein Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians Universität München. Den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung konnte ich im August 1986 erfolgreich abschließen.

Michael Uhl

